

III

APERTURA DEL CURSO 2022-2023

---

Boletín  
Real  
Academia  
de  
Córdoba



# LOS MICROBIOS Y EL SER HUMANO. AYER, HOY Y MAÑANA

Manuel Casal Román

Académico Numerario

---

Discurso de Apertura del curso 2022-2023, pronunciado en la sesión del día 13 de octubre de 2022

---

## RESUMEN

---

### PALABRAS CLAVE

Microbios.  
Ayer.  
Hoy.  
Mañana.  
Humanos.

En el ayer de los tiempos, los microbios son posiblemente los primeros seres que habitaron nuestro planeta. Han sido causantes de enfermedades y pandemias a través de la historia. Hoy, en el siglo XXI, el peligro de estas enfermedades infecciosas y pandemias es máximo, y la mortalidad por microbios es un tema de gran impacto social. En el mañana de los tiempos aparecen el Microbioma y la Metagenómica como salvadores del hombre futuro.

---

## ABSTRACT

---

### KEYWORDS

Microbes.  
Yesterday.  
Today.  
Tomorrow.  
Human.

In the past of time, microbes are possibly the first beings that inhabited our planet. They have been the cause of diseases and pandemics throughout history. Today, in the 21st century, the danger of these infectious diseases and pandemics is maximum and mortality due to microbes is an issue of great social impact. In the future of times, the Microbiome and Metagenomics appear as saviors of the future man.

---

## AYER. EL PASADO

Los microbios son posiblemente los primeros seres que habitaron nuestro planeta a la luz de los hallazgos paleomicrobiológicos, y su antigüedad se conoce a través de la investigación en Paleomicrobiología. En 1954, Barghoorn F.E. y Tyler S.A. demuestran vida microbiana en el Precámbrico en la formación «Gunflint Iron» (Ontario) con fósiles de procariotes «estromatolitos», con una datación de unos 3.000 millones de años de antigüedad. En 1977, Dunlop, J.S.R. detecta en el desierto de «Nort Polé» (Australia) fósiles bacterianos «estromatolitos» de unos 3.500 millones de años de

antigüedad de la Era geológica del Precámbrico. En el 2000 Birger Rasmussen publica en *Nature* que encuentra fósiles de bacterias semejantes a Archeobacterias detectados en el fondo del Océano Atlántico, con una datación de unos 3.500 millones de años, o sea, en el Precámbrico. Por todo ello hay quien, como Margulis, opina que la vida es bacteriana y que aquellos organismos que no son bacterias han evolucionado a partir de microorganismos bacterianos. Margulis demostró que las células eucariotas de hongos, las plantas, los animales, y unicelulares, no sólo descienden de bacterias, sino que son amalgamas de células bacterianas diversas. Esta teoría describe el paso de las células procarióticas a células eucarióticas mediante incorporaciones simbiogénicas de bacterias. Los microorganismos suponen una cifra que oscila entre 300.000 y 1.000.000 de especies, y son fundamentales en la autorregulación de nuestro planeta.

La palabra «Microbio» viene de micro (pequeño), y bio (vida), término acuñado por Sédillot en 1878. Organismo microscópico unicelular. Sinónimo de microorganismo. Comprende bacterias, hongos, algas microscópicas, protozoos, virus, viroides y priones. Unas 1.415 especies de microorganismos infecciosos para el hombre, repartidas entre 217 virus y priones, 538 bacterias, 307 hongos, 66 protozoos y 287 helmintos, cifra por demás insignificante en el universo microbiano, con más de 70.000 especies de hongos y más de 10.000 especies de bacterias y virus descritas.

El 26 de febrero de 1878, Charles-Emmanuel Sédillot (1804-1883) —médico militar cirujano francés, precursor de la asepsia quirúrgica, profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Estrasburgo y autor de numerosas publicaciones— emplea por primera vez en la historia, en una carta con su colega lexicógrafo Émile Littré, la palabra microbio para referirse a los seres microscópicos vivos. No obstante, aparte de los beneficios que nos ocasionan los microbios también causan enfermedades infecciosas en el hombre, a lo largo de las distintas etapas de la Historia: Prehistoria, Protohistoria, Edad Antigua, Edad Media, Edad Moderna y Edad Contemporánea.

Ya en la Prehistoria, hace 50.000 años, el Hombre de Neandertal en la Cueva de Shanidar, de las montañas de Zagros, dejó constancia de su existencia en necrópolis mediante restos de vegetales con propiedades antimicrobianas utilizados para tratar enfermedades ocasionadas por microbios. La paleopatología estudia las enfermedades por microbios padecidas por personas en la antigüedad. Los huesos fósiles son la principal fuente de información, así la tuberculosis y la sífilis dejan efectos característicos en los huesos. Tuberculosis en momias por la ribotipificación del ADN de *Mycobacterium tuberculosis*.

En la cultura mesopotámica —3.000 a.C. / 2.100 a.C.— los Sumerios de la 3ª dinastía Ur dejaron para la posteridad tablillas escritas con textos médicos sobre estas enfermedades como la sarna causada por *Sarcoptes scabiei*. Se podía tomar otra esposa si la primera padece la sarna.

En la cultura china —400 / 500 años a.C.— en el texto médico del emperador Shen Nung se describen el tratamiento del carbunco y la tuberculosis. El carbunco respiratorio se produce por inhalación de esporas, el curtido de cueros o el procesamiento de lana o huesos, que pueden generar aerosoles con las esporas del *Bacillus anthracis*.

En la cultura egipcia —1.500 a.C. / 2.100 a.C.— encontramos los Papiros de Ebers y Smith con numerosas descripciones de enfermedades por microbios: ginecológicos (gonorrea), dermatológicos (acné), gastrointestinales, parasitarias, urológicas, oftalmológicas (orzuelos), odontológicas, abscesos (tumores), óseos, quemaduras. Enfermedades del abdomen, de la piel, del ano, del corazón, de la cabeza, de la vejiga, oculares, mordeduras humanas y de cocodrilo, quemaduras, heridas de la piel, de los dientes, de la lengua, del oído, nariz y garganta. Polio, bacterias, estafilococo, pseudomonas, conjuntivitis, tracoma ceguera, bacterias Gram positivas y Gram negativas en pulmones, abscesos riñones, perineal hígado mal de Pott, tuberculoso. Hongos parásitos, huevos de esquistosomas en uréteres, neumonías inferior derecha, empiemas enquistado, caseoso, tuberculoso. Bacterias Gram positivas y Gram negativas en pulmones, momia de una mujer piorrea, destrucción de la apófisis mastoidea por inflamación purulenta del oído, viruela en un colgajo de piel del muslo derecho de la momia de un hombre. Describieron más de veinte enfermedades del aparato digestivo, tratamiento de los parásitos, tenias.

En la Cultura Judía —Israel 1.000 años a.C.— referencias a estas enfermedades en el Antiguo Testamento, la peste de los filisteos, y en la Biblia el tratamiento de enfermedades. En el Talmud se recogen tratamientos. Biblia en el libro del Éxodo y se producirá furúnculos que resultarán en úlceras en los hombres. En la Biblia, la Peste negra, representación de la Muerte Negra en la Biblia de Toggenburg.

En la Cultura griega —430 a.C.— testimonios de los microbios en los relatos de la *Odissea* y la *Ilíada*, así como en la obra de Hipócrates *Corpus Hipocraticum*, y en su tratado *De los aires, las aguas y los lugares*. El historiador griego Tucídides (464-404 a.C.) narra una epidemia acaecida durante la guerra del Peloponeso, en la que los enfermos eran atendidos solo por aquellos que habían sobrevivido previamente a la enfermedad, en la seguridad de que éstos no volverían a ser contagiados.

En la Cultura romana podemos encontrar autores de textos médicos como Galeno, Celso, Plinio, etc. —400 a.C. / 200 d.C.— que hablan de cuadros que pueden deberse a microorganismos. Lucrecio (96 / 55 a.C.) en su *De rerum natura* hace varias alusiones a «semillas de enfermedad», primeros indicios de seres no visibles en enfermedades. Encontramos referencias a epidemias como la Peste de Antonino (165 d.C.) con 5 millones de muertos y obras tan importantes como la de Dioscórides *Materia Médica* sobre remedios terapéuticos contra las enfermedades ocasionadas por microbios. El poeta Virgilio, en el canto III de *Las Geórgicas*, cita una epidemia de carbunco que afectó a los Alpes. En humanos: «si alguien había osado probar estos vestidos malditos, las secuelas inmediatas eran unas pústulas ardientes y un inmundo sudor en sus infectos miembros, y a poco tardar, el fuego sagrado devoraba todo el cuerpo contagiado».

En la cultura Hispanoárabe —Siglo X y posteriores— autores como Averroes, Maimónides, Abulcasis, etc. dedican parte de sus obras a este tipo de afecciones. En la Medicina andalusí, Nazarí Ibn al-Jatib (Loja 1313-1375) *Tratado de la peste*: La existencia de contagio es conocida por la experiencia, la investigación, la evidencia de los sentidos e informes fidedignos. Aquel que establece contacto con el afligido padece la peste, aquel que no está en contacto permanece sano. Trasmisión por prendas, vasijas y pendientes. Ministro del sultán Nazarí Muhammed V *Libro de la Higiene según las estaciones del año*, e infecciosas, causadas por «cuerpos diminutos» que entran en el cuerpo humano y causan la enfermedad. Ibn Jatima (Almería 1324-1369). En la Peste del siglo XIV (1347-49) vivió la epidemia en su ciudad Almería, puerto de entrada de la enfermedad. Se adelanta a sus colegas de Europa, junto a Ibn al-Jatib, en la hipótesis de la infección microbiana y en la importancia del aislamiento en las epidemias. En su obra *Consecución del fin propuesto en la aclaración de la enfermedad de la peste* supone que las enfermedades infecciosas se transmitan a través de «organismos minúsculos» que pasan de un cuerpo a otro. En el siglo XIV, en la Edad Media, aparecen los llamados Cuatro jinetes del Apocalipsis, guerra, hambre, muerte y peste que ocasionan unos 20 millones de muertos.

En la época precolombina, aparecen las culturas Taína, Maya, Azteca e Inca en las que se recogen apartados dedicados a estos temas, como el *Códice de Sahagún* y el *Códice Badiano*, el texto más antiguo de medicina escrito en América. En el descubrimiento del Nuevo Continente (1492) murió la tercera parte de la población india por causa de los microbios, se importó la sífilis a Europa y se introdujeron la Malaria y Fiebre Amarilla por esclavos.

En el Renacimiento europeo, Girolamo Frascatorius, médico italiano, en su libro *De contagione et contagionis morbis* (1546) dice que las enfermedades contagiosas se deben a «gérmenes vivos» que pasan de diversas maneras de un individuo a otro (Verona, 17 de marzo de 1478, 8 de agosto de 1553). Escribió dos libros de alto interés, uno sobre la sífilis y el otro libro, aún más importante, es *De contagionibus*, teoría sobre el contagio de enfermedades, el primer texto que habla de esto en la historia de la medicina. *De contagione et contagiosis morbis* 1546: 1. La enfermedad transmitida por contacto directo. 2. A través de lo que él llamó *fomes*. Fomites. Estos son vectores de infección que hospedan a «la semilla esencial» del contagio y causa la infección. 3. La tercera forma es la transmisión a distancia.

Teoría germinal de la enfermedad defendida por Marcus von Plencizin (1762), médico vienés que defendía que cada enfermedad era causada por un organismo diferente que habitaba en el cuerpo humano, pero no podía ofrecer pruebas. El Germen, según la RAE, es un microorganismo especialmente patógeno; se refiere no solo a bacterias sino a cualquier tipo de microorganismo como protistas o hongos o patógenos que causan enfermedad como los virus, priones o viroides. Teoría Germinal de la enfermedad. Avicena. La secreción corporal está contaminada por cuerpos terrenales exteriores naturaleza contagiosa de la tuberculosis y otras enfermedades. La cuarentena como una manera de limitar la propagación de enfermedades contagiosas. Girolamo Fracastoro las «semillas» de la sífilis, Thomas Sydenham «partículas morbíficas», Miasmas Richard Morton y Benjamín Martín «animalículos». La teoría de los miasmas de Galeno. Thomas Sydenham (1624-1689) los miasmas, eran el conjunto de emanaciones fétidas de suelos y aguas impuras, y «eran la causa de enfermedad».

*Teoría germinal o microbiana de la enfermedad de Pasteur* (1822-1895). La teoría germinal fue un descubrimiento científico realizado en la segunda mitad del siglo XIX demostrada por Louis Pasteur (1870). En 1876 investigó la causa de la infección urinaria en el hombre, y elaboró la estrategia para establecer la conexión suficiente entre microbios y enfermedad. Demostró que una bacteria era la causa del ántrax.

Por su parte, Robert Koch demostró la teoría germinal de las enfermedades infecciosas (1880) en tuberculosis. Etiología del ántrax en 1876. Infecciones de heridas en 1878. Padre de la microbiología médica moderna. Premio Nobel de medicina en 1905. Cuatro fueron los principios médicos conocidos por los «postulados de Koch» (1890): 1. El agente patógeno debe estar presente en los animales enfermos y ausente en los sanos; 2. El agente debe ser cultivado en un cultivo puro aislado del cuer-

po del animal; 3. El agente aislado en un cultivo puro debe provocar la enfermedad en un animal susceptible, y 4. El agente debe ser aislado de nuevo de las lesiones producidas en los animales de experimentación y ser exactamente el mismo al aislado originalmente.

John Snow (York, 1813 – Londres, 1858), médico inglés precursor de la epidemiología microbiana. Demostró que el cólera era causado por el consumo humano de aguas contaminadas con materias fecales. «Materia mórbida». *Vibrio cholerae*.

Jaime Ferrán (1851-1929). Médico microbiólogo español, vacuna contra el cólera. Vacunas contra tifus. Vacuna tuberculosis.

La primera referencia sobre el microscopio (1621) se debe a C. Huygens, quien relata que el inglés C. Drebbel tenía en su taller un instrumento magnificador, que recibió el nombre de *microscopium* en 1625, en la Academia del Licei de Roma. Sin embargo, dado que antiguamente los seres humanos no sabían que existían organismos microscópicos, se considera que la microbiología comenzó sólo un par de siglos atrás de nuestra época, con la invención del microscopio por Leewenhoek (1632-1723).

Desde la época de los antiguos griegos se sospechó de la existencia de estos organismos, que no podemos ver a simple vista. Sin embargo, la primera prueba de su existencia estuvo ligada a la aparición del microscopio, que a través de lentes poderosos permitió descubrir todo un mundo de seres hasta entonces solo imaginados. Esto sucedió en 1665, cuando el inglés Robert Hooke inventó el microscopio y realizó dibujos de protozoos y de hongos. Sin embargo, a quien se le da mayor importancia dentro de la historia de la microbiología es a un mercader holandés que vivió por la misma época (1632-1723), llamado Antón van Leeuwenhoek. Él construyó microscopios sencillos pero potentes, de un único lente, con los cuales observó y dibujó las primeras bacterias vistas por el hombre. La importancia de estos «animalículos», como él los llamó, solo comenzó a entenderse un siglo después (XVIII) con los experimentos del naturalista italiano Lazzaro Spallanzani, quien trató de refutar la teoría prevaleciente de la generación espontánea. Spallanzani demostró que la putrefacción de la materia orgánica era causada por organismos diminutos, que no se producían espontáneamente y que eran destruidos por el calor.

La idea de que algunos seres vivos podían originarse a partir de materia inanimada, o bien a partir del aire o de materiales de putrefacción, era la doctrina de la «*generatio espontánea*» o abiogénesis, que dominaba en el principio del siglo XIX.

Fue Louis Pasteur (1822-1895) el que resolvió la cuestión a favor de la teoría microbiana. En un informe a la Académie des Sciences de París, «Expériences relatives aux générations dites spontanées», Pasteur en 1857 demostró que los agentes de la fermentación eran microorganismos, y en 1866, en sus «Études sur le vin» resume sus hallazgos. Él acuñó los términos aerobiosis y anaerobiosis.

Robert Koch (1843-1910), científico alemán galardonado con el premio Nobel, fue el iniciador de la bacteriología médica moderna. Aisló varias bacterias patógenas incluida la de la tuberculosis, denominada por ello en su honor bacilo de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*). Su primer descubrimiento importante, el carbunco infeccioso, contenía bastones o esporas viables del *Bacillus anthracis*. El Cólera en 1883. Y enfermedades transmitidas por insectos. En 1891 Koch fue nombrado director del Instituto de Enfermedades Infecciosas de Berlín y permaneció al frente del mismo hasta el día de su jubilación en 1904.

Durante las dos décadas siguientes la Microbiología experimentó una auténtica edad de oro, en la que se aislaron y caracterizaron muchas bacterias patógenas. De esta forma se aislaron los agentes productores del cólera asiático (Koch, 1883), de la difteria (Frankel, 1886), de la meningitis (Weichselbaun, 1887), de la peste (Yersin, 1894), de las sífilis (Schaudium y Hoffman, 1905). Igualmente se pudieron desentrañar los ciclos infectivos de agentes de enfermedades tropicales no bacterianas como la malaria (Schaudinn, 1901-1903), enfermedad del sueño (Koch, 1906).

La Escuela Francesa, representada por el Instituto Pasteur, se concentró en los estudios sobre la inmunidad del hospedador, y la obtención de vacunas, sobre todo a raíz de la vacuna antirrábica ensayada por Pasteur. Pasteur realizó la primera vacunación antirrábica en humanos el 6 de julio de 1885, al niño Joseph Meister, que había sido mordido gravemente por un perro rabioso. A este caso siguieron otros muchos, lo que le valió el reconocimiento universal y supuso el apoyo definitivo a su método de inmunización, que abría perspectivas prometedoras a la profilaxis de muchas enfermedades.

El primer intento de inmunización con criterios racionales fue realizado por el médico inglés Edward Jenner (1749-1823), tras su constatación de que los vaqueros que habían adquirido la viruela vacunal (una forma benigna de enfermedad que sólo producía pústulas en las manos) no eran atacados por la grave y deformante viruela humana. En mayo de 1796 inoculó a un niño fluido procedente de pústulas vacunales. Semanas después el niño fue inyectado con pus de pústulas de un enfermo de viruela, comprobando que no quedaba afectado por la enfermedad. Jenner publicó

sus resultados en 1798, pronosticando que la aplicación de su método podría llegar a erradicar la viruela. La primera mitad del siglo XX fue la época de las vacunas, de entre las cuales se desarrollaron el toxoide tetánico y toxoide diftérico, y en 1922 se desarrolló la vacuna BCG contra la tuberculosis.

A finales del siglo XIX existían dos teorías opuestas sobre los fundamentos biológicos de las respuestas inmunes. Por un lado, Mechnikov (1845-1916), realizando observaciones sobre la fagocitosis, y por otro lado, la escuela alemana de Koch —Emil von Behring (1854-1917) y S. Kitasato (1856-1931)— ejecutando los mecanismos humorales.

Los avances de las técnicas quirúrgicas hacia mediados del siglo XIX trajeron consigo una gran incidencia de infecciones quirúrgicas. Joseph Lister (1827-1912) comprobó que la aplicación de compuestos como el fenol o el bicloruro de mercurio en el lavado del instrumental quirúrgico, de las manos y de las heridas, disminuía notablemente la frecuencia de infecciones post quirúrgicas y puerperales. Paul Ehrlich (1854-1919), los compuestos de síntesis química pudieran actuar como «balas mágicas» que fueran tóxicas para las bacterias pero inocuas para el hombre. Inició un programa de síntesis de sustancias químicas y de ensayo en infecciones experimentales. Vio derivados del atoxilo que eran efectivos contra la sífilis. Acuñó el término quimioterapia. En 1932, Gehard Domagh, buscando nuevos agentes quimioterápicos siguiendo los esquemas de Ehrlich, descubre la acción del rojo de prontosilo frente a neumococos, mientras Tréfoudl halla la actividad antibacteriana en sulfamidas. La inhibición competitiva en el ácido para aminobenzoico fue descrita por D. Woods.

Fleming, en 1929, descubre la penicilina, y Chain y Florey (1940) comprobaron su gran efectividad contra infecciones por bacterias. En 1944 S. Waksman descubre la estreptomycinina, producida por *Streptomyces griseus*. En los años siguientes se produjo la descripción de numerosos antibióticos causados por diversas especies de microorganismos, principalmente Actinomicetos. En la década de los años 60 se abrió una nueva fase en la era de los antibióticos al obtenerse compuestos semisintéticos por modificación química de antibióticos naturales, paliándose los problemas de resistencia bacteriana a drogas que habían empezado a aparecer, disminuyéndose en muchos casos los efectos secundarios, y ampliándose el espectro de acción.

Los virus han acompañado al hombre durante su historia, y enfermedades víricas, como la rabia, habían sido descritas hace más de dos mil años. En 1901 Reed descubre el primer virus humano, el de la fiebre amarilla, y en 1909 Landsteiner y Pope detectan el de la poliomielitis. En los últimos

años la rápida identificación y caracterización del virus de la inmunodeficiencia Humana (SIDA) y otros muchos como el del SARS como enfermedades emergentes. En años recientes han sido descubiertos dos nuevos tipos de entidades infectivas, subvirásicas de interés en Medicina: Diener describió en 1967 la existencia de ARN, sin proteína a lo que llamó viroides, y en 1986 se descubrió que el agente de la hepatitis delta humana posee un genoma de ARN de tipo viroide, aunque requiere para su transmisión la colaboración del virus. Los priones son entidades infectivas descubiertas por Stanley Prusiner en 1981 y formadas por proteínas sin Ácidos nucleicos.

Los microorganismos son pues seres de tamaño microscópico dotados de individualidad, con una organización biológica sencilla bien sea acelular o celular, unicelulares o pluricelulares, pero sin diferenciación en tejidos u órganos, que necesitan para su estudio una metodología propia y adecuada a sus pequeñas dimensiones. Bajo esta denominación se engloban tanto microorganismos celulares, a saber, bacterias, hongos y parásitos, como las entidades subcelulares que son los viroides, los virusoides y los priones.

En 1970 se estableció internacionalmente la denominación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria e Internacional: Viruela, Peste, Fiebre Amarilla y Cólera. Y en 1977 se erradicó la Viruela. En la década de los años 1980, las teorías economicistas de sanidad aparecen y dominan, bajándose la guardia ante los microbios, produciéndose grandes cambios en la población y apareciendo el SIDA.

Pandemias de ayer. La peste antonina (165-180) o plaga de Galeno de viruela o sarampión: 5 millones de muertos. La peste bubónica de Justiniano (541-542): 25 millones de muertos. Peste negra (1347), la más devastadora en la historia. Pandemia de cólera (1852-1860): más de 1 millón. Gripe española (1918) por virus Influenza A H1N1

## HOY. EL PRESENTE

---

Hoy, en el siglo XXI, el peligro de las enfermedades infecciosas, las endemias y pandemias y la mortalidad por microbios son un tema importante de gran impacto social. Los microbios patógenos para el hombre pueden ser emergentes o reemergentes. Del total de especies emergentes o reemergentes (37%) son virus o priones; (10%), bacterias; (7%), hongos; (25%), protozoos; (3%), helmintos.

Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes como el Ébola, Dengue, Enfermedad de Chagas, Fiebre de Chikungunya, Tuberculosis, Mers-cov, Sars Cov-2, COVID 19. Pandemias de hoy. Viruela: en 1980

la OMS certificó la erradicación. Sarampión, 2020, brotes de sarampión en México. SIDA (1981). La pandemia. Gripe de Hong Kong (1968): 1 millón. La gripe Asiática (1956-1958): 2 millones de muertos.

Desde 1940 han muerto por microbios: tuberculosis, SIDA y paludismo 150 millones de personas, más muertos que por guerras (23 millones). El 33% de todos los fallecidos en un año, 52 millones murieron por enfermedades infecciosas. Se producen al año 13 millones de defunciones por enfermedades infecciosas. Es lo que se ha denominado «Desastres silenciosos». El número de muertos por infecciones respiratorias, tuberculosis, SIDA y paludismo, fue 160 veces mayor que el ocasionado por tragedias naturales como terremotos o ciclones. Once millones de niños mueren al año por diarreas e infecciones respiratorias.

Según la OMS, en la próxima hora más de 800 niños menores de cinco años morirán a causa de una enfermedad infecciosa. En nuestro país, la mortalidad por enfermedades infecciosas supone el 5,7 por ciento de todas las causas de muerte. Actualmente hay factores de riesgo de gran importancia para estas enfermedades infecciosas emergentes como son la inmigración, alimentación en masa, xenotrasplantes, terrorismo, zoonosis, turismo, resistencia a antimicrobianos... etc. En la relación de microorganismos emergentes tenemos las bacterias como E Coli 015747, legionella pneumophila estafilococo, enterococos, St. pyogenes, campylobacter, acinetobacter, Helicobacter pylori... etc. También tenemos los hongos emergentes productores de enfermedades como, cryptococosis, fusariosis, peniciliosis, aspergillosis, histoplasmosis, sporotricosis, phaeophycomycosis... etc. Así cándida no albicans, sacharomices, hansenula, rodotorula, turolopsis, pichia, blastoschizomyces, exofilia, trichosporum, protothecas... etc. aparecen cada día provocando enfermedades en el hombre. Los parásitos emergentes como, cryptosporidium parvum, microsporidium, amebas de vida libre, paludismo, cyclospora... etc. han venido a aumentar la lista de patógenos humanos. Entre los virus emergentes algunos ejemplos como los del SIDA, SARS gripe aviar... También tenemos microbios reemergentes como los que ocasionan la rabia, polio, difteria, meningitis, peste, cólera, tuberculosis.

En U.S.A. más del 90% de los Estafilococos *aureus* son resistentes a la penicilina y, como dice Tomasz, nos encontramos al borde de un desastre médico que colocaría a los clínicos en los días de la era pre antibiótica cuando una infección aparentemente menor pudiera convertirse en letal ante la carencia de fármacos eficaces para combatirla. Hoy el 90% de la población mundial aún no tiene acceso a los tratamientos más efectivos. Las empresas farmacéuticas tropiezan con dificultades para desarrollar nue-

vos medicamentos con suficiente rapidez para sustituir a los que han dejado de ser eficaces. Programas sistemáticos destinados a erradicar, eliminar o controlar determinadas enfermedades transmisibles son muy necesarios. En este sentido un papel protagonista tendrá, según los expertos, el apoyo y fomento de la investigación biomédica y la investigación y control de bacterias emergentes y multirresistentes.

El progreso de la microbiología ha supuesto un gran avance experimentado por el ser humano en el control de la enfermedad y posee un gran impacto social. En el siglo XXI los remedios están en manos de la microbiología médica con un diagnóstico rápido y sensible, nuevos antimicrobianos y nuevas vacunas. Para ello hacen falta fondos para investigación. El diagnóstico microbiológico rápido y eficaz es una de las principales tareas de la microbiología médica moderna que tiene sin duda un gran impacto social dado que permite poder poner un tratamiento específico a los enfermos para que lo antes posible dejen de ser contagiosos para los componentes de su grupo social impidiendo así la aparición y difusión de brotes y epidemias. Este diagnóstico hoy es caro y complejo necesitando gran preparación de personal y equipos muy sofisticados que utilizan la genética, microbiología molecular, la física, la química, etc. con tecnología de infrarrojos, ultravioletas, flujo laminar, radioinmunoensayo, informática, cromatografía de alta resolución, microchips ... Si todo ello se hace correctamente nos permite un diagnóstico en horas con posibilidad de exportación a tiempo real a cualquier lugar informáticamente preparado para ello. La inversión de los gobiernos en Microbiología Médica es hoy sin lugar a dudas una exigencia social.

Las nuevas vacunas son una parte muy importante de la aplicación terapéutica preventiva que la Microbiología médica hace en nuestros días. Así, actualmente existen vacunas frente a una gran cantidad de microorganismos que ocasionan enfermedades en la infancia como Poliomilitis, Sarampión, Meningitis, etc., y gracias a ellas podemos controlarlas sanitariamente en los países desarrollados. También se han desarrollado y están en desarrollo numerosas vacunas para el adulto y el anciano, como las vacunas para la hepatitis, la fiebre tifoidea, el cólera, el tétanos, la difteria, etc. Muchas de ellas, de gran interés en los viajes internacionales hoy cada día más frecuentes. Hemos de recordar que la vacunación eficaz será la única medida sanitaria con que erradicar las enfermedades ocasionadas por microbios, como ocurrió en la viruela. Por eso es tan importante en el SIDA, Tuberculosis y Paludismo encontrar una vacuna eficaz. El desarrollo de antimicrobianos eficaces es una faceta de la Microbiología médica de gran interés social, pues nos va a permitir seguir combatiendo contra los microorganismos que causan enfermedades en el ser humano. Máxime cuando

hoy el problema de la resistencia a los fármacos se ha convertido en un problema extendido por todo el mundo, y hace cada día más difícil el tratar ciertas enfermedades. Bacterias resistentes a los antibióticos son responsables de 700.000 muertes al año.

Por ello la investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos en el campo de los virus, hongos o bacterias patógenas es una de las facetas más destacadas dentro de las tareas de la Microbiología médica en todo el mundo. Este trabajo es difícil pues se necesitan una media de 10 años para encontrar un nuevo antimicrobiano que se pueda usar en el hombre seleccionando un compuesto de 100.000 y a un alto coste de muchos millones de euros. Los fondos para investigación son un capítulo muy importante en la lucha contra los microorganismos. Así en las reuniones del grupo del G-8 de los países más industrializados del mundo se suele acordar una gran reserva de fondos para la lucha contra la Tuberculosis, SIDA, Paludismo a nivel mundial. Sólo en USA, y para investigación en el control de los microorganismos multirresistentes a los fármacos, destinan actualmente unos 100 millones de dólares, más de diez mil millones de las antiguas pesetas, es decir, unos 100 millones de euros. Este importe aún en la Comunidad Europea no se ha destinado de esa manera concreta, si bien en diferentes convocatorias se distribuyen fondos económicos para investigación en Microbiología médica. Hasta que los gobiernos no se convenzan del peligro que para el progreso representan los microbios emergentes y reemergentes y la importancia de la Microbiología médica no se podrá volver a ver el grandísimo impacto social que esta ciencia puede tener en el futuro de la humanidad, al igual que lo tuvo en el pasado como sabemos por la historia. Esperemos por bien de todos que esto ocurra muy pronto y de manera continuada.

Algunas de estas enfermedades han sido declaradas como Emergencia sanitaria internacional por la OMS: así, la Gripe Aviar en 2004; el Síndrome Respiratorio Agudo Severo SARS en 2005; la Polio en Oriente Próximo en 2014, el Ébola en África Occidental en 2014; el zika en América en 2016; el Ébola en el Congo en 2019 y el Coronavirus Covid en China en 2019.

La OMS tiene una lista de microbios patógenos prioritarios para la I+D de nuevos antibióticos. Así, Prioridad 1: CRÍTICA. *Mycobacterium tuberculosis* MDR TB. *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos. *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos. Enterobacteriaceae, resistentes a los carbapenémicos, productoras de ESBL. Prioridad 2: ELEVADA. *Enterococcus faecium* resistente a Vancomicina. *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina. *Helicobacter*

*pylori* resistente a claritromicina. *Campylobacter* spp resistente a fluoroquinolonas. *Salmonella* spp resistente a fluoroquinolonas. *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas y fluoroquinolonas. Prioridad 3: MEDIA. *Streptococcus pneumoniae* con susceptibilidad disminuida a la penicilina. *Haemophilus influenzae* resistente a la ampicilina. *Shigella* spp resistente a fluoroquinolonas.

## MAÑANA. EL FUTURO

---

En los últimos años la Medicina humana se ha visto revolucionada por el conocimiento del Microbioma como ecosistema que conformamos con los microbios. Así, por flora microbiana normal, microbiota o microbioma humano se entiende el conjunto de microbios que se localizan en distintas partes del cuerpo humano.

Distribuidos en la piel, la boca, intestino ... etc., existen cientos de millones de microbios en el cuerpo humano. Tenemos 10 veces más células microbianas que células humanas. En total suman el 1-3% de nuestro peso. Los microbios que viven con nosotros son unos 100 mil millones. Si el genoma humano tiene 23 mil genes que codifican. El microbioma codifica 8 millones de genes, es decir, 360 veces más genes microbianos que genes humanos. El 99% de información genética humana es microbiana. En la actualidad, una vez secuenciado el genoma humano, el nuevo reto es la secuenciación del metagenoma, la estructura microbiana que habita en el cuerpo de todos nosotros. Un segundo genoma mayor que el propio genoma humano. El genoma microbiano es la secuencia completa del código genético de un microbio determinado. El tamaño del genoma de los microbios puede variar ampliamente. El tamaño final de un organismo no tiene por qué tener relación con el tamaño de su código genético. La Metagenómica (Microbiología del futuro) es el estudio del conjunto de genomas de un determinado entorno (metagenoma) directamente a partir de muestras de ese ambiente, sin necesidad de aislar y cultivar microbiológicamente esas especies. Es una de las nuevas aplicaciones que han sido posibles con la aparición de las tecnologías para secuenciación masiva del ADN y la Bioinformática.

Se ha puesto en marcha el Proyecto Microbioma Humano (PMH) en el que participan más de 200 científicos de 80 instituciones. Se han secuenciado y analizado personas sanas, hombres y mujeres. Se han tomado muestras 3 veces durante 22 meses, de 18 partes diferentes del cuerpo humano. En total se han tomado más de 11.000 muestras. El PMH se ha usado para conocer los microbios de nuestro cuerpo y definir y estandarizar

zar los protocolos y las técnicas de secuenciación y análisis bioinformático. La técnica usada, la secuenciación del gen 16S rRNA permite realizar estudios filogenéticos de comunidades microbianas complejas y asignar los nombres a los microbios. Se han analizado más de 27 millones de secuencias. El PMH ha catalogado muchas de las bacterias, virus y otros microorganismos que viven en contacto íntimo con nosotros. No se trata de microbios que necesitan ser eliminados, sino de una parte fundamental de nuestro organismo.

Hasta ahora conocíamos muy poco sobre los billones de microbios que habitan en nuestros cuerpos. El PMH ha sido capaz de descubrir microbios que no habían sido vistos antes y observar cómo se comportan en comunidad. Es interesante, en particular, saber por qué estos microbios dejan de cumplir a veces su función. Ahora tenemos un listado de numerosos de estos microbios que en un determinado medio ambiente pueden convertirse en peligrosos para el ser humano. El genoma humano es heredado pero el microbioma humano es adquirido y eso significa que tiene propiedades mutantes y cambiantes muy importantes. Si meditamos cómo es actualmente la Identidad humana y cómo ésta es vista desde la microbiología médica, las personas no son sólo individuos, sino que somos ecosistemas.

Hasta ahora la medicina humana se interesaba mucho por los microbios denominados patógenos que ocasionan daño al hombre y a veces de manera grave. Baste recordar las numerosas enfermedades graves ocasionadas por estos microbios, como el SIDA, la tuberculosis o el paludismo, que ocasionan todavía en el mundo un gran número de muertos y de casos de enfermos. A partir de que Leeuwenhoek observara por primera vez los «animáculos», más tarde denominados bacterias, el desarrollo de la microbiología ha venido proporcionando acontecimientos importantes en el mundo, desde la demostración en contra de la generación espontánea que llevó a cabo Louis Pasteur, hasta los trabajos de Robert Koch en los que describió sus postulados, tan importantes para las enfermedades ocasionadas por microbios.

Sabemos que las bacterias convivían en cierto modo con las personas, pero hasta hace poco no se ha empezado a estudiar de manera extensa y lo que se ha descubierto hasta el momento es apasionante. La Medicina humana estudia también los microbios oportunistas que ocasionan daño, a veces aprovechando la oportunidad que le brinda el ser humano cuando está bajo de defensas por alguna causa. Igualmente se conocen los microbios llamados saprofitos, que no ocasionan daño, y los microbios simbióticos, que viven a expensas de otros seres vivos sin provocarle trastornos.

Para luchar contra los microbios patógenos se ha usado el fenómeno de la Antibiosis en el que un compuesto derivado de un ser vivo, como un hongo, sirve para matar a otro ser vivo como una bacteria. Así nacieron los antibióticos extensamente usados en medicina, como la penicilina derivada del hongo *Penicilium* para matar a una bacteria, el estafilococo. Hoy empieza a usarse el fenómeno de la Probiosis que es el uso de Probióticos, como microorganismos vivos para contrarrestar la acción de otros microbios. Así, por ejemplo, usamos los microorganismos del yogourt para mejorar de la diarrea ocasionada por microbios patógenos.

Sabemos que el Microbioma humano está en constante evolución, sensible a cualquier alteración en el ecosistema que conformamos con billones de microorganismos. El conjunto de los genomas de los organismos que establecen la simbiosis puede jugar un importante papel en la adaptación y en la evolución de los organismos superiores. El ser humano. Nuestra identidad emerge ya no como un sistema cerrado, sino como un ser fluido, no local, plural e hiperpermeable que se derrama por el mundo y es, a su vez, transfigurado por el mundo en el que habita.

Hoy sabemos que los microbios de la madre y el medio ambiente, al nacer, son beneficiosos para el recién nacido y son parte de nuestro sistema defensivo. Participan además en la secreción de neurotransmisores y contribuyen a generar la energía. Por todo ello se deben respetar ya que eliminarlos sería atentar contra nuestra propia naturaleza.

Los humanos tenemos numerosos grupos de microbios (Microbiota humana) en diferentes partes de nuestro cuerpo como en la piel (microbiota cutánea), en la boca (microbiota oral), en la vagina (microbiota vaginal), en los intestinos (microbiota intestinal), el oído externo, en el pelo, en el aparato reproductor externo, las fosas nasales ... etc. Nuestro cuerpo está repleto de microbios, desde la boca hasta el estómago, incluida la piel. Entre un 90% y un 95% se ha comprobado que se encuentran en el tracto digestivo y el resto, el 5%, en piel y mucosas.

Las bacterias descubiertas en lamicrobiota intestinal no pueden ser aisladas en el laboratorio de microbiología por métodos convencionales y casi con toda seguridad no sobrevivirían fuera del colon para poder ser trasplantadas. Las nuevas especies descubiertas no son cultivables, son muy sensibles al oxígeno, es decir, son anaerobias muy estrictas y establecen una gran dependencia con su entorno para poder sobrevivir. Por tal motivo, cuando acudimos a las bases de datos no las hallamos y hasta ahora no sabíamos nada de ellas. Sabemos, eso sí, cómo es el genoma de estas especies metagenómicas pero no tenemos aún su completa descripción y sus no-

menclatura binomial como en el resto de las ya conocidas como patógenas humanas.

La aplicación de la metagenómica a la microbiota vaginal ha demostrado la existencia de un ecosistema mucho más complejo que el clásicamente conocido. Es un hábitat en evolución; en el que el ADN aislado de las bacterias es distinto en cada mujer, e incluso se altera en la misma mujer a lo largo de la vida, del ciclo menstrual o con el embarazo. En casos humanos de patología, como la Vaginosis bacteriana, aparece un desequilibrio ecológico con la disminución de los *Lactobacillus* y el predominio de bacterias anaerobias, algunas de ellas desconocidas hasta ahora como *Atopobium vaginae*, *Megasphera* y BVAB-2 que conforman la Microbiota vaginal usual en la Vaginosis humana.

El Microbioma bucal se ha estudiado con análisis bioinformático de datos. Se ha determinado la variedad de bacterias y hongos presentes en el microbioma bucal y se está estudiando si están relacionados con alguna característica ambiental o con el estilo de vida, o como el comer.

La microbiota intestinal contiene 100 billones de microorganismos, con 1.000 especies diferentes que comprenden más de 3 millones de genes, 150 veces más que en el genoma humano. El análisis bioinformático ha detectado especies nuevas: 741 especies metagenómicas distintas, de las cuales 115 ya eran conocidas, 518 desconocidas y las 108 restantes parcialmente conocidas. Son unos 3.300.000 de genes diferentes, traducidos en 20.000 funciones distintas, 5.000 de las cuales eran totalmente nuevas. Esta microbiota intestinal pesa hasta 2 kg más que otros órganos sólidos como, por ejemplo, el hígado que pesa 1,4 kg, el corazón 800 g. y el cerebro que pesa 1,4 kg. Solo un tercio de la microbiota intestinal es común a la mayoría de los humanos, los otros dos tercios son específicos en cada persona. La podríamos describir como el carnet de identidad personal, ya que es única y diferente en cada individuo.

La microbiota intestinal se considera como un órgano adquirido ya que los bebés cuando nacen son estériles. La colonización del intestino comienza justo después del nacimiento y evoluciona a medida que crece el ser humano. Estéril en el interior del útero, el aparato digestivo del recién nacido es colonizado por microbios: los de la madre (vaginal, heces, piel, pecho...), los del entorno en el que tiene lugar el nacimiento, los del aire, etc. Desde el tercer día de vida, la composición depende de cómo el bebé es alimentado. La microbiota de los bebés amamantados estará dominada por Bifidobacterias, y es diferente a la de los bebés alimentados con comida preparada para lactantes. Se estabiliza alrededor de los 3 años y ya es

similar a la de los adultos, continuando su evolución a un ritmo más estable durante el resto de la vida.

La composición evoluciona a lo largo de toda nuestra vida, desde que nacemos hasta que nos hacemos mayores y, al mismo tiempo, está influenciada por múltiples factores del entorno. El equilibrio de la microbiota puede verse afectado con el paso de los años. Las personas mayores tienen una microbiota substancialmente diferente a la de los jóvenes y adultos. Su composición general es similar en la mayoría de las personas sanas. Hay una parte que es totalmente personal y determinada por nuestro entorno y dieta. Puede adaptar su composición a los componentes de la dieta, temporal o permanentemente. Por ejemplo, los japoneses pueden digerir las algas marinas gracias a enzimas específicas que su microbiota ha adquirido de las bacterias marinas. Beneficiosamente para el ser humano, ayuda al cuerpo a digerir ciertos alimentos que el estómago y el intestino delgado no son capaces. Contribuye a la producción de vitaminas (B y K). Saludable y equilibrada, es fundamental para asegurar una función digestiva adecuada. Ayuda a combatir las agresiones de otros microorganismos, manteniendo la integridad de la mucosa intestinal. Desempeña un papel importante en el sistema inmune, actuando como efecto barrera. Se está especulando mucho en la actualidad sobre el papel que desempeña la microbiota intestinal con esta diversidad de especies no bien conocidas hasta ahora en diferentes enfermedades donde la correlación parece cada vez más evidente.

Por ello, la salud humana según la OMS la entendemos como el Estado de bienestar físico, mental y social y no sólo la ausencia de enfermedades, con eficacia funcional tanto a nivel micro como a nivel macro. Hoy podríamos añadir que es una propiedad colectiva de la asociación humana microbioma.

Durante más de un siglo, los investigadores han limitado su pensamiento a los postulados de Koch, que dictó que una determinada enfermedad infecciosa siempre es causada por una sola especie microbiana. Hoy pensamos que las enfermedades crónicas no son causadas por una especie de microbio individual, sino por comunidades enteras en constante evolución entre paciente y microbios. Aún no sabemos del todo cómo nuestro sistema inmunológico distingue un microbio beneficioso de otro que intenta dañar a nuestro organismo. Verdaderamente la relación de nuestros microbios residentes con nuestras células es complejísima en la que seguro intervienen multitud de mecanismos moleculares no conocidos ni comprendidos todavía.

La mayoría de estos microbios no se pueden considerar patógenos. Sin embargo, si salen de su medio ecológico habitual y entran en contacto, por ejemplo con la sangre o con el líquido cefalorraquídeo, podrían provocar enfermedades graves como la sepsis. También estos microbios se comportan diferentes según la persona a la que invaden. Así, viajeros que visitan países para ellos exóticos pueden sufrir lo que se denomina la diarrea del viajero, provocada por una bacteria que, además de que se encuentra en el agua y en algunos alimentos como frutas y verduras, es muy probable que también resida en el organismo de los habitantes de esos países en los que su organismo está acostumbrado a ellas y no les provoca patología. Esas bacterias no siempre son dañinas, sabemos que puede tener una actividad beneficiosa ya que una toxina que libera la bacteria puede frenar la división de las células cancerígenas en el colon.

Se especula que los organismos que viven en las superficies internas y externas de nuestro cuerpo puedan ayudarnos a comprender aspectos vitales de enfermedades graves, desde las cardiopatías hasta el cáncer. Que los microbios presentes en nuestros intestinos o gargantas puedan afectar nuestra salud es algo que comprendimos desde que nació la microbiología misma. Pero la relación íntima entre la superficie de nuestro cuerpo y los microbios que viven en ellas es aún muy desconocida y nos depararán muchas sorpresas. Los microbios, desde el estómago hasta el cerebro, desde la boca hasta el corazón, organismos que llevamos con nosotros, pueden estar haciendo mucho más de lo que sabemos.

Aunque la microbiota humana puede adaptarse en gran parte a los cambios, a veces hay una pérdida de balance y una disbiosis relacionada con algunas patologías, como desórdenes funcionales del intestino, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), alergias, obesidad o diabetes, entre otras. Nuevas investigaciones sugieren que los microbios pueden estar implicados en una gran variedad de dolencias, como la obesidad, la cardiopatía, el cáncer, el Alzheimer, la artritis, el autismo, etc. Y hay muchas posibilidades de poder hacer tratamientos profilácticos preventivos por lo que cada vez se está tendiendo más hacia la prevención de las enfermedades que a su tratamiento. Hay quien piensa que somos más que seres individuales. Seríamos híbridos humanos-microbianos.

La teoría de la evolución del hologenoma considera la holobionte como una unidad de selección en la evolución. El hologenoma se define como la suma de la información génica del hospedador y su microbiota. Cuando se producen cambios bruscos en el ambiente, la comunidad simbiote microbiana puede ayudar al holobionte y sobrevivir, dando el tiempo necesario al genoma del huésped a evolucionar hasta la adaptación.

El aspecto más distintivo de la teoría del hologenoma es que considera a todos los genomas de la microbiota asociada con el hombre como parte del holobionte en evolución. De esta forma esta teoría encajaría con el concepto de superorganismo propuesto por Wilson y Sober. La palabra superorganismo se utiliza para resumir una forma de ver la naturaleza de la sociedad. Los superorganismos son conjuntos de seres que viven de una manera tan estrecha y armónica que, en conjunto, se comportan como si fueran una sola criatura. Albert Einstein dijo una vez que «el verdadero valor de un ser humano puede encontrarse en el grado que ha alcanzado la liberación de uno mismo».

Durante años nuestra visión tradicional del ser se limitaba a nuestros cuerpos, compuesto de las células eucariotas codificadas por nuestro genoma. Sin embargo ahora, en la era actual, este punto de vista se extiende más allá de las limitaciones tradicionales de incluir nuestras comunidades microbianas residentes. Estas células procariotas superan a nuestras propias células por un factor de diez y contienen DNA por lo menos diez veces más que nuestro propio genoma.

A cambio de comida y refugio, estos microbios nos proporcionan al hospedador funciones metabólicas más allá del alcance de nuestras propias capacidades fisiológicas. En este sentido el cuerpo humano puede ser considerado un superorganismo. Un grupo comunitario de humanos y células microbianas trabajando todos en beneficio del colectivo. Una visión que sin duda logra la liberación de sí mismo. La investigación ha demostrado que la diversidad y la prevalencia de los microbios relacionados con el hombre han sido tradicionalmente subestimadas.

Desde la puesta en marcha del proyecto microbioma humano (PMH), diversos equipos de investigación han aportado numerosos datos que redefinen lo que significa ser humano. Una particularidad importante del proyecto PMH es que aspira no sólo a conocer qué microbios están presentes en el ser humano sino también a ver qué están haciendo en cada caso. Algunos investigadores han llegado a referirse al cuerpo humano como un superorganismo cuyo metabolismo representa una amalgama de atributos humanos y microbianos que se compone del ser humano mismo y sus microbios. Sería un término que realmente incluye a toda clase de microbios —bacterias, hongos, virus, etc.— que viven en nosotros y que en efecto son parte nuestra. Lo que supondría que hemos coevolucionado con nuestros microbios para poder defender a nuestro cuerpo de los microbios patógenos.

La metagenómica (microbiología del futuro) ha conseguido estudiar el Metagenoma y Microbioma y desarrollar la teoría del Hologenoma que

puede llevar al concepto de Superorganismo (J. Segre). Los hombres no obstante se aferran a la individualidad, que les define como seres humanos y los diferencia de un superorganismo. En este sentido la especie humana no sería un superorganismo ni la sociedad humana tampoco. El ser humano se habría desarrollado gracias a la inteligencia y su individualidad (*Wilson*).

En el futuro las denominadas Superbacterias podrán ser un peligro para el hombre. Son bacterias resistentes a la mayoría de los antibióticos que se usan para tratar las infecciones. Cualquier persona podrá comprar antibióticos y se corre el peligro de que alguien, por error, pueda tomar una dosis insuficiente, y que al exponer a sus microbios a cantidades no eficaces del antibiótico los haga resistentes. La epidemia de resistencia a antibióticos podrá matar a más gente que el cáncer si no lo remediamos. La ONU debate la resistencia a los antibióticos, que posiblemente matará a más de 10 millones de personas en 2050. La resistencia a los antibióticos será una de las principales causas de muerte.

Las superbacterias incluyen bacterias resistentes que pueden causar neumonías, infecciones de las vías urinarias e infecciones de la piel. Los investigadores buscan cómo estos microbios desarrollan resistencia. También estudian cómo diagnosticar, tratar y prevenir la resistencia a los antimicrobianos. La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno natural que puede ralentizarse, pero no detenerse. Ciertas acciones pueden intensificar la aparición y propagación de microbios resistentes a los antimicrobianos, como usar antibióticos indebidamente; tener prácticas deficientes de prevención y control de infecciones; vivir o trabajar en condiciones contaminadas; manipular incorrectamente los alimentos. Nuevos mecanismos de resistencia que se propagan a nivel mundial y ponen en peligro la capacidad para tratar enfermedades infecciosas comunes, lo cual conlleva un aumento de la discapacidad y el número de muertes, así como a una prolongación de la enfermedad. Sin antimicrobianos eficaces para prevenir y tratar las infecciones, intervenciones como el trasplante de órganos, la quimioterapia o la cirugía mayor se convertirán en procedimientos de muy alto riesgo. La resistencia a los antibióticos de las superbacterias aumenta el coste de la atención sanitaria a causa de la mayor duración de las hospitalizaciones y la necesidad de una atención sanitaria más intensiva.

Las bacterias del Paleolítico pueden ser creadoras de autodefensas. Cuevas paleolíticas, grutas submarinas y minas abandonadas son un semillero para microorganismos que han sobrevivido a los cambios en su hábitat durante miles de años y podrán servir para la búsqueda y elaboración de

nuevos antibióticos y antimicrobianos. Estas bacterias que crean autodefensas tendrán un metabolismo distinto, que puede dar lugar a la composición de antibióticos de microorganismos con una extraordinaria capacidad de adaptación para crear autodefensas y sobrevivir. En otras palabras, localizar las bacterias, proceder a su análisis y estudiar su posible aprovechamiento para el campo de la medicina. Así podremos ir teniendo microbios con capacidades de producir sustancias de interés para la medicina del futuro.

## MICROBIOLOGÍA DEL FUTURO

---

El futuro de la tecnología se encuentra en parte en la Microbiología. El uso de las bacterias para fines industriales ha ido creciendo exponencialmente. Como humanos estamos en un punto de nuestra historia en que somos casi más importantes por los datos que generamos que por los genes que portamos.

Se ha probado un sistema que no sólo permite almacenar información en redes de bacterias, sino también recuperarla. El sistema se basa en la inserción mediante técnicas de edición genética, como CRISPR, de una secuencia de ADN que codifica un mensaje en una región concreta del material genético. En su caso, en la región donde se encuentran los genes de resistencia al antibiótico. Para verificar que la transmisión de información se lleva a cabo mediante el proceso de conjugación, en el que dos células bacterianas intercambian información, se utiliza otra cepa diana que no porta los genes de resistencia al antibiótico. Una vez que ambas cepas han estado en contacto, y que se ha comprobado que la cepa diana ha recibido el gen de resistencia al antibiótico, se secuencian su material genético encontrándose el mensaje Hello World.

Una de las ventajas de este prototipo para su aplicación es que ya existe un lenguaje esotérico idóneo para codificar la información, el denominado RNA y su dialecto el DNA, que utilizan las bases nitrogenadas constituyentes de los nucleótidos como base del lenguaje de programación. Constata de 16 órdenes básicas codificadas en secuencias de bases. No obstante, este prototipo presenta dos problemas principales: el coste y el ritmo de transferencia. Otra aproximación de uso de moléculas para el almacenamiento de información es la realizada implementando un sistema de moléculas que almacenan información en formato de bits.

## VIDA MICROBIANA EN OTROS PLANETAS

---

La superficie de Marte, como el desierto de Atacama (Chile) o la isla de Lanzarote (Canarias, España), las nubes de Venus estarían plagadas de microorganismos que usan los mismos mecanismos químicos que los de la Tierra. Habrían buscado refugio en la atmósfera huyendo del ardiente calor que asola la superficie venusina desde hace mil millones de años. Si esta vida microbiana diferente de la ahora conocida se consigue, podría ser un gran avance microbiológico.

Microorganismos sintéticos. Diseñar nuevas bacterias desde nuestro PC. Obtención de un genoma sintético modificando su ADN mediante ingeniería genética. Crear bacterias con un genoma sintético. Sustituir el genoma completo de una bacteria *E.coli* por otro sintético. Estas bacterias de diseño podrán navegar por nuestro cuerpo para detectar y curar enfermedades.

Los microbios serán medicamentos del futuro como los usados en el trasplante de microbios. El trasplante de microbiota fecal (TMF) ayuda a reemplazar algunas bacterias patógenas en el colon por otras bacterias beneficiosas. El procedimiento ayuda a restaurar las bacterias que han sido eliminadas o reducidas por el uso de antibióticos. Restaurar este balance en el colon facilita combatir las infecciones. Para ello hay que disponer de bancos de heces para trasplante fecal. Se demostró que el TMF era significativamente más eficaz que la vancomicina para el tratamiento de la infección por *C.dificile* recurrente con una tasa de resolución del 94%.

## COMPETENCIA ECOLÓGICA ENTRE MICROBIOS PATÓGENOS HUMANOS

---

Wolbachia es la bacteria más abundante, más diversa y más versátil de toda la biota. Se trata de una bacteria gram negativa, intracelular obligada (endosimbionte), que infecta a artrópodos y nematodos. Pertenece a la familia Anaplasmataceae del orden de las Rickettsiales, subdivisión Alphaproteobacteria, y ataca a los vectores de determinadas enfermedades, los mosquitos y a una variedad de especies de nematodos del grupo de las filarias, neutralizando en ellos enfermedades como el dengue o el zika.

Lo que hace esta bacteria es que los machos sean infértiles, disminuyendo drásticamente la población de mosquitos transmisores. Así ocurre en el *Simulium* que provoca la Oncocercosis o ceguera de los ríos. La oncocercosis es una enfermedad parasitaria causada por la filaria llamada *Onchocerca volvulus*. Es transmitida a los humanos por las moscas negras

(género *Simulium*), y puede causar graves afectaciones de la piel y los ojos que puede llevar incluso a la ceguera.

En los próximos años asistiremos sin duda a la implantación de nuevas estrategias para el control de los vectores responsables de la transmisión de enfermedades epidémicas y quizás al descenso en la incidencia de las mismas. *Wolbachia* sin duda tendrá un importante papel en todo ello.

Microalgas produciendo compuestos contra las infecciones sanitarias y microalgas productoras de compuestos que pueden tener propiedades beneficiosas para la salud usando Biotecnología de Microalgas marinas adaptando fotobiorreactores para el crecimiento celular para producir dinoflagelados y otras algas. Se ha podido estudiar de algunas especies de microalgas *Spirulina*, *Chlorella*, *Dunaliella* y *Haematococcus*, así como los principales componentes bioactivos que presentan y su efecto sobre diferentes patologías.

Las microalgas, debido a sus excelentes características nutricionales, se han convertido en una alternativa muy potente para completar a los vegetales tradicionales pensando en el suministro de nutrientes de cara al futuro. Además, la mayor parte de las especies de microalgas contienen oligoelementos beneficiosos para el organismo, llegando a clasificarse como un alimento funcional, y capaz de prevenir enfermedades. Efectos beneficiosos encontrados a través del consumo de microalgas sobre diferentes patologías con una alta incidencia sobre la población. Estos estudios muestran una relación positiva entre en consumo de biomasa de microalgas con un efecto hipolipemiante en pacientes que presentan dislipidemias, gracias a los componentes bioactivos, en especial a los carotenoides. También se investigan en la obesidad. Síndrome metabólico y capacidad antioxidante y antiinflamatorio.

Asimismo se investigan nuevos antibióticos derivados de microalgas que tengan actividad contra bacterias que provocan infecciones en prótesis. El coste de sustituir una prótesis infectada oscila entre los 30.000 y los 50.000 euros por paciente, según los países, y representa en total unos 7.000 millones de euros anuales sólo en la UE.

Se construye en el desierto del Sahara junto al mar la mayor planta de cultivo de algas del mundo para capturar y almacenar carbono de la atmósfera. Las algas se secan y se entierran bajo la arena, donde el carbono que capturan se puede almacenar de forma permanente. Se bombea agua de mar desde la costa cercana a la instalación, aprovechando que el agua está llena tanto de los nutrientes que necesitan las algas para crecer como de CO<sub>2</sub>. A medida que el agua fluye a través de una serie de contenedores y

estanques, las algas crecen y capturan carbono. Cuando el alga está lista para ser cosechada —un proceso que toma entre 18 y 30 días— se filtra del agua, que se devuelve al océano (el proceso también hace que el agua sea menos ácida, lo que ayuda a resolver otro problema causado por el cambio climático).

Este nuevo sistema absorbe hasta 30 veces más carbono por unidad de área por año que los bosques tropicales, mientras desacidifica el agua de mar costera local a niveles preindustriales. El objetivo es lograr que el precio de la tonelada de CO<sub>2</sub> retirada de la atmósfera esté por debajo de los 50 dólares, un coste muy inferior al de otros sistemas comparables. La plataforma de producción se podrá implementar en todo el mundo.

Más allá de los esfuerzos para reducir las emisiones de gases de efecto invernadero, la eliminación de carbono, tanto a través de tecnología como de soluciones naturales, es fundamental y deberá crecer masivamente si queremos que el mundo tenga alguna posibilidad de limitar el calentamiento global a 1,5 o 2 grados centígrados.

## MICROORGANISMOS COMO ALIMENTOS

---

La comida del futuro consistirá en alimentos elaborados a partir de microorganismos y agua que, en poco tiempo, podrían reemplazar a los campos de cultivo y a la ganadería. Exceptuando las frutas y vegetales, podrán ser sustituidos con la fermentación de precisión. Este proceso permitiría que todo el mundo obtenga alimentos utilizando tan sólo una pequeña parte de superficie, y representa una solución para hacer frente a las necesidades de los 10.000 millones de personas que en 2050 vivirán en el planeta, desarrollando una sabrosa harina a partir de un cultivo de bacterias y agua. Nuestra comida no vendrá de animales o plantas sino de microorganismos unicelulares. Además, la posibilidad de modificar bacterias permitirá crear proteínas específicas que se necesitan para la carne, la leche o los huevos desarrollados en el laboratorio. Si se hace bien significa comida barata y abundante para todos. La fermentación de precisión será diez veces más barata que las proteínas animales en 2035. El sector de las alternativas a la carne podría alcanzar una facturación de 140.000 millones de dólares en diez años. Ya se está produciendo carne y pescado artificiales.

## NUEVOS MICROBIOS PATOGENOS PODRÁN PROVOCAR NUEVAS ENFERMEDADES

---

Los expertos alertan que 1,7 millones de virus actualmente no descubiertos viven en mamíferos y aves, de los cuales hasta 850.000 podrían tener la capacidad de infectar a los seres humanos. También las algas *Prototheca* pueden producirnos enfermedades.

¿Qué políticas pueden ayudar a reducir el riesgo de pandemias?:

- Crear un consejo intergubernamental de alto nivel sobre prevención de pandemias para proporcionar a los tomadores de decisiones la mejor evidencia sobre enfermedades emergentes.
- Predecir áreas de alto riesgo, evaluar el impacto económico de las pandemias potenciales y destacar las lagunas en la investigación.
- Establecer metas u objetivos mutuamente acordados en el marco de un pacto internacional con claros beneficios para las personas, los animales y el medioambiente, con el objetivo de prepararse para una pandemia, mejorar los programas de su prevención e investigar y controlar los brotes en todos los sectores.
- Desarrollar e incorporar evaluaciones del impacto sobre la salud de los riesgos de enfermedades emergentes y pandémicas en los principales proyectos de desarrollo y uso.
- Reducir los riesgos de enfermedades zoonóticas en el comercio internacional de vida reduciendo o eliminando especies de alto riesgo de enfermedades en el comercio de vida silvestre.
- Mejorar la aplicación de la ley en todos los aspectos del comercio ilegal y mejorar la educación comunitaria en los puntos críticos de enfermedades sobre los riesgos para la salud de estas prácticas.

En definitiva, hoy, en cualquier caso, podemos seguir afirmando lo que decía José Ortega y Gasset: «El hombre es el hombre y sus circunstancias». Pues bien, hoy, a la luz de los hallazgos de la Microbiología médica moderna, habremos de añadir que «El hombre es también el hombre ... y sus microbios».

## BIBLIOGRAFÍA

---

CASAL, M., REY CALERO, J.: «*Mycobacterium gadium* sp. nov. a new species of rapid-growing scotochromogenic mycobacteria», *Tubercle* 1974; 55(4):299-308.

CASAL, M.: «Los microbios como enemigos del hombre en el siglo XXI». UCO, 2000, 25-60.

\_\_\_\_\_ «Impacto social de la microbiología médica». *Boletín de la Real Academia de Córdoba de Ciencias, Bellas Letras y Nobles Artes (BRAC)*, 147 (2004) pp. 113 - 122.

\_\_\_\_\_ «La amenaza para el hombre de los microbios emergentes en un mundo global» *BRAC*, 163 (2014) pp.115 -150.

## VÍDEOS

CASAL, M.: «La moderna Microbiología en el manejo clínico de la Tuberculosis», 30 oct. 2012, RANM Tv.

\_\_\_\_\_ «Nuevas posibilidades preventivas, diagnósticas y terapéuticas en tuberculosis en el siglo XXI», .4 abr 2013, RANM Tv.

\_\_\_\_\_ «Los microbios en la medicina hispano andalusí (siglos VIII-XV)», 3 mar. 2015, RANM Tv.

\_\_\_\_\_ «Las algas microscópicas como patógenos humanos», 4 feb. 2014, RANM Tv.

\_\_\_\_\_ «El nuevo Coronavirus Chino 2019. Una amenaza mundial para la Salud». Instituto de Estudios de la Salud de la Real Academia de Córdoba. You Tube. 6 feb. 2020.

\_\_\_\_\_ «Tiempos de Pandemia». Instituto de Estudios de la Salud de la Real Academia de Córdoba. You Tube. 2 agt. 2020.