COVID-19: una aproximación pluridisciplinar

Agustín García Asuero FRSC
(coordinador)

COVID-19:
una aproximación pluridisciplinar

Editorial Universidad de Sevilla

Sevilla 2026

Colección: Ciencias de la Salud
Núm.: 99

Comité editorial de
la Editorial Universidad de Sevilla:
Elena Leal Abad
(Directora de la Editorial Universidad de Sevilla)
Concepción Barrero Rodríguez
Rafael Fernández Chacón
María del Pópulo Pablo-Romero Gil-Delgado
Manuel Padilla Cruz
Marta Palenque
María Eugenia Petit-Breuilh Sepúlveda
Marina Ramos Serrano
José-Leonardo Ruiz Sánchez
Antonio Tejedor Cabrera

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin permiso escrito de la Editorial Universidad de Sevilla.

Motivo de cubierta: Visualización del SARS-Cov-2 con el microscopio electrónico de transmisión (ETM), https://wwwn.cdc.gov/phil/Details.aspx?pid=23354

© Editorial Universidad de Sevilla 2026
c/ Porvenir, 27 - 41013 Sevilla.
Tfnos.: 954 487 447; 954 487 451
Correo electrónico: info-eus@us.es
Web: https://editorial.us.es

© Agustín García Asuero FRSC (coordinador) 2026

© De los textos, los autores 2026

Impreso en papel ecológico
Impreso en España-Printed in Spain

ISBN 978-84-472-2687-0
Depósito Legal: SE 1561-2026

Maquetación y diseño de cubierta: Dosgraphic s.l. (dosgraphic@dosgraphic.es)
Impresión: Masquelibros

Índice

Agradecimientos 25

Prólogo 27
Mariano Esteban

Presentación 29
Agustín García Asuero FRSC

Capítulo I. Los suspiros y lamentos de Hades: en torno a la historia de las epidemias 31
Antonio González Bueno

Introducción 31
1. Una cuestión divina 32
2. Entre la realidad física del contacto y la consistencia etérea del aire 32
3. Los miasmas y los corpúsculos 33
4. Inoculación e inmunización 34
5. Cuestión de higiene 34
6. Microbiología y bacteriología 35
7. Vacunas y sueros 37
8. Corolario 38
Bibliografía 38

Capítulo II. COVID-19: aspectos diagnósticos, clínicos y terapéuticos 41
José López Barba, Elena Salamanca Rivera, Álvaro Pascual Hernández y Jesús Rodríguez Baño

1. Aspectos diagnósticos 41
   1.1. Introducción 41
   1.2. El virus SARS-CoV-2 41
   1.3. Técnicas diagnósticas microbiológicas 42
   1.4. Técnicas para el estudio de variantes SARS-CoV-2 48
2. Aspectos clínicos 49
   2.1. Generalidades 49

2.2. Fisiopatogenia 50
2.3. Características demográficas 50
2.4. Presentación respiratoria 50
2.5. Presentación digestiva 51
2.6. Presentación bifásica 51
2.7. Evaluación del riesgo de desarrollar un cuadro grave 51
3. Aspectos terapéuticos 51
3.1. Fármacos usados con cierta frecuencia en la primera ola, actualmente desaconsejados por haberse demostrado su falta de eficacia 52
3.2. Fármacos con actividad antiviral. 52
3.3. Fármacos con actividad antiinflamatoria o inmunomoduladora 54
3.4. Plasma hiperinmune 55
3.5. Otros 55
Bibliografía 55

Capítulo III. Pandemia COVID-19: análisis clínicos, laboratorios clínicos, medicina de laboratorio 59
Carlos Gómez Canga-Arguelles
Conclusiones 62
Bibliografía 62

Capítulo IV. Claves de la pandemia y primeras lecciones aprendidas 63
M. de los Ángeles Calvo Torrás
Conclusiones 69
Bibliografía 69

Capítulo V. Veterinaria y COVID-19 71
M. de los Ángeles Calvo Torras
Introducción 71
1. SARS-CoV-2: la pandemia desde la veterinaria 72
2. SARS-CoV (síndrome respiratorio agudo grave, SARS) 72
3. MERS (síndrome respiratorio grave de Oriente Medio) 72
4. SARS-CoV-2 (nuevo coronavirus identificado en Wuhan, China) 73
5. Los animales, agentes reservorios y de transmisión 73
5.1. Posible transmisión del virus SARS-CoV-2 del hombre a los animales de compañía 73
6. Recomendaciones de limpieza frente al coronavirus al sacar a pasear a mascotas 75
7. Alimentos y SARS-CoV-2 75
8. La vacuna HIPRA COVID-19 y sus características 76
8.1. Mecanismo de acción 76
Bibliografía 77

Capítulo VI. Precisión terminológica y creación léxica. A propósito de la pandemia coronavírica 81
Yolanda Congosto Martín
Introducción 81
1. Lenguaje especializado y lenguaje común 81
2. Préstamos, calcos y falsos amigos 83
3. Procedimientos de creación neológica 84
3.1. Neologismos formales 84
3.2. Préstamos léxicos 86
3.3. Neologismos semánticos 87
3.4. Otras voces y demás creaciones jocosas o palabros 88
4. Precisión léxico-semántica y difusión terminológica 91
5. Coronavirus Disease 2019. Sobre siglas y acrónimos 92
5.1. Cuestiones de ortografía 92
5.2. Cuestiones de morfología gramatical: el artículo 93
Conclusión 94
Bibliografía 94

Capítulo VII. La evolución de la infección COVID-19 en España 97
José Luis de Justo Alpañés
Introducción 97
1. Evolución de la pandemia en España 97
2. Estudio crítico de los datos proporcionados por el Gobierno español y las autonomías 98
2.1. Contagiados oficiales 98
3. Las pruebas de seroprevalencia 99
4. Un método para hallar los contagiados reales basándonos en los resultados de las pruebas de seroprevalencia 100
5. Número real de fallecidos 102
6. Activos 104
7. Comparación de curados y fallecidos 105
8. La letalidad del SARS-CoV-2 105
9. La gripalización de la COVID-19 107
10. El origen del SARS-CoV-2 107
Conclusiones 108
Bibliografía 109

Capítulo VIII. Modelos matemáticos de epidemias víricas: el caso de la COVID-19 111
Antonio Gómez Expósito, José A. Rosendo Macías y Miguel A. González Cagigal
Introducción y motivación 111
1. Conceptos preliminares: curvas y pendientes 112

2. Modelos estadísticos: filtrado y ajuste a curvas características ... 116
3. Modelos físicos: SIR y sus variantes ... 119
4. Modelos híbridos: filtro de Kalman ... 120
5. La pandemia de la COVID-19 ... 122
5.1. La primera ola y el efecto del confinamiento ... 123
5.2. Segunda ola y sucesivas ... 125
6. Efectos de la vacunación ... 127
Conclusiones ... 129
Bibliografía ... 130

Capítulo IX. COVID-19, seguridad alimentaria y nutrición ... 131
Ana Canals Caballero y Ana M. Troncoso González
Introducción ... 131
1. Evaluaciones de riesgos sobre la posible infección con SARS-CoV-2 a través de los alimentos ... 132
2. Origen zoonótico y otras especies susceptibles ... 133
3. Transmisión oral-fecal, aguas residuales y alimentos marinos ... 135
4. Presencia y supervivencia del virus en superficies y medio ambiente ... 135
5. Micronutrientes y compuestos bioactivos para el correcto funcionamiento del sistema inmune ... 136
5.1. Complementos alimenticios ... 138
5.2. Vitamina D ... 139
5.3. Zinc ... 142
5.4. Probióticos ... 142
6. Guías para una alimentación saludable en tiempos de COVID. Recomendaciones dietéticas ... 143
6.1. Obesidad y COVID ... 143
6.2. Cambios en los hábitos alimentarios y dietéticos durante el período de confinamiento ... 143
6.3. Alimentación saludable en tiempos de COVID-19 ... 144
Conclusiones ... 145
Abreviaturas ... 146
Bibliografía ... 146

Capítulo X. El impacto económico de la pandemia ... 153
Francisco Ferraro
1. La crisis económica en el mundo ... 153
1.1. Diferencias de la crisis con la Gran Recesión ... 155
2. El impacto en la economía española ... 157
3. Efectos y tendencias socioeconómicas provocadas por la pandemia ... 160
3.1. Aumento del papel del Estado ... 160
3.2. Inflación ... 161
3.3. Déficit y deuda pública ... 161

3.4. Globalización ... 162
3.5. Desigualdad y pobreza ... 162
3.6. Cambios en la producción y el consumo ... 163
Bibliografía ... 164

Capítulo XI. Turismo y COVID-19. Una mirada hacia adelante ... 165
Cristóbal Casanueva Rocha
Introducción ... 165
1. Economía vs. salud ... 167
2. La mano invisible vs. la mano visible ... 169
3. Individualismo vs. cooperación ... 171
4. Global vs. local ... 172
5. Inercia vs. cambio. El futuro está en juego ... 174
Conclusiones ... 175
Bibliografía ... 176

Capítulo XII. Aprendizajes desde la COVID-19 para la formación y el aprendizaje ... 179
Julio Cabero-Almenara
1. Para comenzar el análisis ... 179
2. Aprendizajes desde la pandemia ... 180
3. Aprendizajes que debemos adquirir ... 186
Bibliografía ... 189

Capítulo XIII. La alarma vs. legislación ordinaria contra pandemias en perspectiva comparada ... 193
Javier Barnés
Preámbulo ... 193
I. Introducción ... 194
I.1. El punto de partida en el ordenamiento español en la lucha contra el COVID-19. Estado de alarma y legislación sanitaria ... 194
I.2. Sentido y alcance de la alarma y de la legislación sanitaria. Una observación preliminar ... 194
I.2.1. Sobre la declaración de alarma ... 195
I.2.2. Sobre la legislación sanitaria en vigor ... 195
I.3. Una nota común a ambas opciones: la falta de reforma legislativa desde la irrupción de la pandemia y sus consecuencias. El problema de la ausencia de una ley general contra enfermedades infecciosas ... 196
I.4. Algunas precisiones previas sobre potestades ordinarias y extraordinarias del ejecutivo y de las administraciones en la lucha contra la pandemia ... 197

1.4.1. La diferenciación entre emergencia ordinaria y emergencia extraordinaria 197
1.4.2. La correspondiente delimitación entre potestades ordinarias y potestades extraordinarias 198
1.4.3. La distinción entre restricciones singulares y restricciones de carácter general, entre el control de enfermos y el control de personas sanas 198
1.4.4. La delimitación entre la actividad administrativa de policía sanitaria y los poderes de emergencia extraordinaria; entre la praxis de la legislación histórica de salud pública y las exigencias del Estado constitucional de derecho 199
1.4.5. La distinción entre las declaraciones formales de emergencia (extraordinaria) y su efectivo ejercicio fuera de tales declaraciones 199
1.4.6. Un resumen sobre la distinción entre el derecho ordinario y el extraordinario 199
2. La abdicación de la «función legislativa del estado» (art. 66.2 CE) 200
2.1. Las diversas opciones del legislador estatal 200
2.2. El problema constitucional de fondo 201
2.2.1. La resistencia de las Cortes a aprobar un derecho extraordinario de emergencia sanitaria 201
2.2.2. La externalización del coste político de la lucha contra la pandemia hacia las Comunidades Autónomas y los jueces 202
2.3. Problemas constitucionales derivados en períodos de «entre alarmas» y de «posalarma» 202
2.4. ¿Remedios jurídicos directos frente a la inactividad parlamentaria? La experiencia comparada 203
3. Una mirada comparada sobre el principio de legalidad en la lucha contra el COVID-19 203
3.1. Reino Unido 204
3.1.1. Introducción. La infraestructura legal previa a la pandemia del COVID-19: Ley de Salud Pública para el Control de Enfermedades (1984) y la Ley de Emergencias Civiles (2004) 204
3.1.2. La Ley del Coronavirus de 2020 207
3.1.3. Breve recapitulación 207
3.2. Alemania 208
3.2.1. Introducción. La infraestructura legal previa a la pandemia del COVID-19: la Ley Federal contra las enfermedades contagiosas 208
3.2.2. Potestades ordinarias y extraordinarias en la LEC 209
3.2.3. La Sentencia constitucional sobre el deber del legislador de proteger la vida y de evitar la discriminación de las personas discapacitadas en el triaje 210
3.3. Un balance sobre el principio de legalidad en la lucha contra la pandemia 211

4. La quiebra del principio de legalidad y de la reserva de ley en el ordenamiento español en la lucha contra el COVID-19 211
4.1. La ausencia de una ley de lucha contra las enfermedades contagiosas 211
4.1.1. Inexistencia de una ley de enfermedades infecciosas que se active y conecte con el estado de alarma 212
4.1.2. Manifiesta insuficiencia del derecho ordinario contra las enfermedades infecciosas 212
4.2. La jurisprudencia del tribunal supremo en «casación» sobre ratificación de medidas de carácter general 213
Una reflexión final. La crisis de la democracia parlamentaria 215

Capítulo XIV. Una historia de éxito. Experiencia de la lucha contra la COVID-19 desde la industria farmacéutica 219
Francisco Javier Fernández
1. ¿La carrera investigadora más grande de la historia de la medicina? 219
2. La colaboración público-privada: realidad y futuro 220
3. El desafío de la producción 221
4. El papel crítico de las patentes 222
5. España: un protagonismo esclarecedor 224
6. Una experiencia que debe ayudar para el futuro 226
Bibliografía 227

Capítulo XV. Biología del SARS-CoV-2 229
Alfonso Ruiz-Bravo López y María Jiménez Valera
Introducción 229
1. Situación taxonómica 230
2. Características del virus 231
2.1. Morfología 231
2.2. Proteínas estructurales 232
2.2.1. Proteína S 232
2.2.2. Proteína M 232
2.2.3. Proteína E 232
2.2.4. Proteína N 233
2.3. Genoma 234
2.4. Proteínas no estructurales y proteínas accesorias 235
2.4.1. Proteínas no estructurales 235
2.4.2. Proteínas accesorias 239
3. Infección celular 242
3.1. Receptores del virus en la superficie celular 242
3.1.1. Expresión de ACE2 242
3.1.2. Correceptores 242
3.1.3. ¿Otros receptores? 243

3.2. Unión al receptor, fusión con la membrana citoplásmica y entrada en la célula 243
3.2.1. Unión al receptor 243
3.2.2. Fusión con la membrana y entrada en la célula 244
3.3. Síntesis y procesamiento de las poliproteínas 247
3.4. Replicación y transcripción 248
3.5. Ensamblaje y liberación de la progenie viral 251
4. Implicaciones de la biología del SARS-CoV-2 en la patogénesis 252
Bibliografía 253

Capítulo XVI. Biosensores electroquímicos en el diagnóstico y pronóstico del SARS-CoV-2 259
Beatriz Jurado Sánchez y Fidel Ortega Ortiz de Apodaca
1. Biosensores 259
2. Biosensores electroquímicos: definición y tipos 260
3. Biosensores y SARS-CoV-2 261
3.1. (Bio)sensores directos 261
3.2. Genosensores 263
3.3. Inmunosensores 264
3.4. Otros biosensores electroquímicos para la detección de biomarcadores útiles en el pronóstico de la COVID-19 267
Conclusiones 269
Bibliografía 269

Capítulo XVII. Algunos avances recientes y tendencias emergentes en métodos analíticos para COVID-19 273
Julia Martín Bueno, Noelia Tena Pajuelo y Agustín García Asuero
Introducción 273
1. Aislamiento y detección del SARS-CoV-2 275
2. Genoma del SARS-CoV-2 276
3. Métodos de detección del SARS-CoV-2 277
4. Detección de proteínas virales del SARS-CoV-2: espectrometría de masas 278
5. Importancia de la nanotecnología 281
6. Reacción en cadena de la polimerasa digital (dPCR) 282
7. Lab-on-a-chip (LOC) 284
8. Importancia de las técnicas emergentes 285
9. Aptámeros 285
10. Polímeros de impronta molecular 287
11. Microarrays 288
12. Ensayos de aglutinación 288
13. Dispositivos basados en papel 289
14. Reconocimiento de dianas simultáneas (ensayos multiplexores) 290
15. Biomarcadores 291

16. Dispositivos de puntos de atención (POC) 293
17. Robots 294
18. Secuenciación de próxima generación (secuenciación metagenómica de próxima generación [mNGS]) 296
19. Uso de pseudovirus 297
20. IoT/IoMT: medicina de precisión 298
21. Biosensores 300
22. Marcos orgánicos metálicos (*metal-organic frameworks*) 302
23. Tomografía computarizada 303
24. Pruebas de anticuerpos 304
25. Sensores corporales y teléfonos celulares 306
26. CRISP 307
27. Esfuerzos multidisciplinares 308
Comentarios finales 309
Bibliografía 311

Capítulo XVIII. Aspectos bioquímicos relacionados con la patogenicidad del coronavirus SARS-CoV-2 333
Cristina Garzón-Rodriguez, Antonio Ayala, Ana Gómez y Mario F. Muñoz
Introducción 333
1. Aspectos estructurales del coronavirus SARS-CoV-2 333
2. Ingreso de SARS-CoV-2 en la célula huésped. Interacción con los receptores y proteasas celulares de la célula huésped 336
3. Mecanismo de replicación, transcripción y traducción del SARS-CoV-2 339
4. Afectación de la coagulación y el sistema vascular por SARS-CoV-2 340
5. Estrés oxidativo y muerte celular producido por SARS-CoV-2 342
6. Ferritina plasmática en pacientes con COVID-19 343
7. Aparición de nuevas variantes 344
Bibliografía 344

Capítulo XIX. Desarrollo de agentes antivirales: coronavirus y la COVID-19. Estado de la situación 347
José Manuel Vega Pérez
Introducción 347
1. El virus 348
2. Antivirales de molécula pequeña. La polimerasa RdRp como diana 351
3. Antivirales de molécula pequeña. El caso de la *proteasa principal* del coronavirus 353
3.1. Inhibidores covalentes irreversibles. Grupo electrofílico: carbonilo α,β-insaturado 356
3.2. Inhibidores reversibles. Grupo electrofílico: α-cetoamida 357
3.3. Grupo electrofílico: aldehído 359

3.4. Modulando el carácter reversible/irreversible de la inhibición. Grupo electrofílico: α-aciloxi/α-hidroxicetonas 360
3.5. Primer inhibidor de la proteasa principal del SARS-CoV-2 de administración oral 362
3.6. Búsqueda de inhibidores de la proteasa mpro de SARS-CoV-2 a través de la estrategia de reutilización (*repurposing*) o reposicionamiento (*repositioning*) 363
Bibliografía 364

Capítulo XX. El COVID-19 en el medio ambiente: presencia, persistencia, transmisión, vigilancia, inactivación y desafíos 369
José Luis Gómez Ariza
Introducción 369
1. Virus y pandemia 371
2. Los virus intestinales. Una gran amenaza para el medio ambiente 371
3. Presencia del SARS-CoV-2 en aguas, aguas residuales y lodos de depuradoras 372
3.1. Aguas residuales 373
3.2. Aguas 373
3.3. Plantas de tratamiento de aguas residuales 373
4. Presencia del SARS-CoV-2 en el aire 375
5. Persistencia del virus 376
6. Rutas de exposición medioambiental para la transmisión del virus 379
6.1. Transmisión por la atmósfera – aerosoles cargados de virus 379
7. Factores medioambientales que influyen en la transmisión del virus 380
7.1. Temperatura 380
7.2. Humedad y lluvia 380
7.3. Bivalvos 381
8. Análisis del COVID-19 en fuentes acuáticas y aguas residuales 381
8.1. Toma y preservación de la muestra 381
8.2. Preparación de la muestra para la determinación del virus 381
8.3. Detección del virus 384
8.4. Control de calidad de los análisis 384
9. Inactivación del virus 385
9.1. Plantas de tratamiento de aguas residuales 385
9.2. Procesos y tecnologías de desinfección 385
9.2.1. Procesos convencionales de desinfección 385
9.2.2. Procesos emergentes de desinfección 386
9.3. Mecanismos de inactivación de los virus 386
9.3.1. Mecanismos de inactivación de los virus con envoltura 387
10. Estudios epidemiológicos – vigilancia de alerta temprana de detección y difusión 387
Retos y recomendaciones 388
Bibliografía 389

Capítulo XXI. Importancia de la patología oral en el desarrollo de la infección por SARS-CoV-2: criterios de causalidad y asociación 401
Guillermo Machuca Portillo y Clara Bueno Guerrero
Introducción 401
1. El estudio de las repercusiones de las enfermedades orales en la salud general en la actualidad 402
2. Papel de la orofaringe en la transmisión del SARS-CoV-2 403
3. Papel de los receptores para angiotensina II (ACE2) de la orofaringe en la transmisión del SARS-CoV-2 404
4. La cavidad oral como puerta de entrada del SARS-CoV-2 404
5. Criterios de causalidad y asociación de la lesiones orales producidas por el SARS-CoV-2 405
5.1. Trastornos del gusto 405
5.2. Xerostomía 407
5.3. Halitosis 407
5.4. Parotiditis y sialoadenitis 407
5.5. Lesiones en la mucosa oral 407
5.6. Salud periodontal e infección por el virus SARS-CoV-2 410
5.7. Conclusiones acerca de la relación entre el SARS-CoV-2 y las lesiones de la cavidad oral 411
6. Eficacia de los colutorios en la reducción de la contaminación orofaríngea por el SARS-CoV-2 411
Bibliografía 413

Capítulo XXII. Tratamiento farmacológico del COVID-19: estado actual y estrategias futuras para el tratamiento de la enfermedad 417
Sofía Miñano Meneres, Ángel Vilches Arenas y Francisco Javier Miñano Sánchez
Introducción 417
1. Epidemiología 418
2. Evolución clínica de la infección por SARS-CoV-2 420
3. SARS-CoV-2: virología y dianas farmacológicas 420
4. Estrategias farmacológicas frente al SARS-CoV-2 420
5. Terapias farmacológicas para el COVID-19 422
5.1. Fármacos antivirales 422
5.1.1. Inhibidores de la polimerasa 422
5.1.2. Inhibidores de la proteasa 425
5.1.3. Anticuerpos monoclonales (mAbs) anti-SARS-CoV-2 426
5.2. Fármacos inmunomoduladores 431
5.3. Plasma de convalecencia 433
5.4. Otros tratamientos 433
5.4.1. Inhibidores de la Janus quinasa (JAK) 433
5.4.2. Inhibidores de la tirosina quinasa 434
5.5. Otros fármacos estudiados para su uso en pacientes con COVID-19 de dudosa eficacia 435

6. COVID-19: ensayos clínicos en curso 436
7. Era omicrónica. Estado actual de los tratamientos contra el COVID-19 436
7.1. Tratamientos contra el COVID-19 en el caso de las personas que no presentan un cuadro grave de COVID-19 437
8. Situación actual de los medicamentos para pacientes con COVID-19 en España 437
8.1. Ronapreve® (Casirivimab/imdevimab) 438
8.2. Xevudy® (Sotrovimab) 438
8.3. Veklury® (Remdesivir) 438
8.4. Lagevrio® (Molnupiravir) 438
9. Consideraciones sobre el uso de medicamentos concomitantes en pacientes con COVID-19 438
10. Orientaciones futuras 439
Conclusiones 439
Bibliografía 439

Capítulo XXIII. Nanotecnologías para el diagnóstico precoz: el caso de la COVID-19 447

Francisco Gámiz, Carlos Sampedro, Carlos Márquez, Jorge Ávila, Carlos Navarro, María Isabel Recio, José Carlos Galdón y María Elena Marcos

Introducción 447
1. Biosensores basados en nanomateriales 449
1.1. Biorreceptores para biosensores basados en materiales bidimensionales 450
1.1.1. Biorreceptores basados en el sistema antígeno-anticuerpo ... 451
1.1.2. Biorreceptores basados en ácidos nucleicos 452
1.1.3. Biorreceptores basados en enzimas catalíticas 452
1.2. Nanomateriales bidimensionales como transductores 452
1.2.1. El grafeno y sus propiedades 452
1.2.2. Técnicas de síntesis de grafeno 454
1.3. Inmovilización de biomoléculas sobre la superficie del grafeno 458
1.4. Mecanismos sensores 458
1.4.1. Nanobiosensores basados en métodos de detección óptica 458
1.4.2. Nanobiosensores basados en métodos electroquímicos 460
1.4.3. Nanobiosensores basados en transistores de efecto campo 462
2. Biosensores basados en grafeno 466
2.1. El transistor de efecto campo de grafeno 466
2.2. El biosensor FET de grafeno 468
3. Detección de SARS-CoV-2 mediante biosensores basados en transistores de grafeno 471
3.1. Plataforma sensora UGRVID 471
Agradecimientos 473
Bibliografía 473

Capítulo XXIV. Nanopartículas en la prevención, tratamiento y diagnóstico de la COVID-19 481
M.ª Adolfina Ruiz, Elena Ortega y M.ª Encarnación Morales
Introducción 481
1. Nanotecnología 482
1.1. Nanomateriales poliméricos 484
1.2. Nanomateriales no poliméricos 484
1.3. Nanomateriales lipídicos 485
2. Vacunas 486
3. Tratamiento 488
4. Diagnóstico 490
4.1. Test rápidos 490
4.2. PCR 491
5. Otras aplicaciones de las nanopartículas en la época COVID 492
5.1. Equipo de protección individual (EPI) 492
5.2. Superficies 494
6. Proyectos futuros 495
Conclusiones 495
Bibliografía 495

Capítulo XXV. Vacunas basadas en partículas similares a virus y su papel en la pandemia de la COVID-19 501
Patrícia Piçarra y Olga Borges
Introducción 501
1. El virus y su estructura 502
2. Métodos de producción de VLPS – sistema de expresión 506
2.1. Bacterias: una oportunidad de investigación 506
2.2. Levadura: el sistema de expresión más probado 508
2.3. Baculovirus/Células de insectos: uno de los más utilizados 508
2.4. Plantas: ¿el objetivo son las vacunas comestibles? 509
2.5. Células de mamíferos: la producción de las VLP más complejas 509
3. Vacunas candidatas VLP SARS-CoV-2 510
3.1. Las plantas como sistema de producción y la tecnología Proficia® 510
3.2. Vacuna basada en células de mamíferos 511
3.3. Tecnología SpyTag/SpyCatcher 511
3.4. Otros 512
Conclusión y perspectivas futuras 512
Agradecimientos 513
Bibliografía 513

Capítulo XXVI. Vacunas frente a la COVID-19 519
María Jiménez Valera y Alfonso Ruiz-Bravo López
Introducción 519
¿Por qué era urgente disponer de vacunas frente a la COVID-19? 519
El desarrollo de una nueva vacuna era un proceso lento 520
Las vacunas frente a la COVID-19 han estado disponibles en un tiempo asombrosamente corto 521
Lo que nos enseñaron los brotes del SARS y del MERS 521
1. ¿Cómo se hacen las vacunas? 523
1.1. Inmunidad frente a infecciones 523
1.1.1. Inmunidad innata 523
1.1.2. Inmunidad específica 523
1.2. ¿Qué es una vacuna? 528
1.2.1. Antígenos protectores 529
1.3. Evolución de las vacunas 529
1.3.1. De las primeras vacunas a las actuales 529
1.3.2. Adyuvantes 530
1.3.3. Perspectivas de las vacunas 531
1.4. Tipos de vacunas 532
1.4.1. Vacunas de patógenos atenuados 532
1.4.2. Vacunas inactivadas 532
1.4.3. Toxoides 533
1.4.4. Vacunas subunidad 533
1.4.5. Vacunas vectorizadas por microorganismos 535
1.4.6. Vacunas DNA 538
1.4.7. Vacunas de mRNA 539
2. Inmunidad frente a la infección por SARS-CoV-2 542
2.1. Respuesta de anticuerpos 542
2.1.1. Técnicas de determinación de anticuerpos 542
2.1.2. Correlación entre respuesta de anticuerpos y gravedad de la infección 542
2.1.3. Duración de la respuesta de anticuerpos 543
2.2. Inmunidad celular 544
3. Vacunas frente a la COVID-19 544
3.1. Consideraciones generales 544
3.1.1. Antígenos protectores 545
3.1.2. Ensayos preclínicos: modelos de infección experimental 545
3.1.3. Plataformas 546
3.1.4. La autorización por EUL 546
3.2. Vacunas autorizadas por EUL: vacunas de mRNA 546
3.2.1. Comirnaty (Pfizer/BioNTech) 546
3.2.2. Spikevax (Moderna) 548
3.3. Vacunas autorizadas por EUL: vacunas de vector adenovirus 549
3.3.1. Vaxzevria (Oxford/AstraZeneca) y Covishield (Serum Institute of India) 549

3.3.2. Jcovden (Janssen Pharmaceutical Companies) 550
3.3.3. Convidecia (CanSino Biologics) 550
3.4. Vacunas autorizadas por EUL: vacunas de proteínas recombinantes 551
3.4.1. Nuvaxovid (Novavax) 551
3.4.2. Covovax (Serum Institute of India) 552
3.4.3. SKYCovione (SK Bioscience) 552
3.5. Vacunas autorizadas por EUL: vacunas con virus completo inactivado 552
3.5.1. CoronaVac (Sinovac Life Sciences Co., Ltd) 552
3.5.2. Sinopharm COVID-19 vaccine o BBIBP-CorV (Sinopharm CNBG y Beijing Institute of Biological Products) 553
3.5.3. Covaxin (Bharat Biotech) 553
3.6. Vacunas autorizadas por la Comisión Europea 554
3.6.1. VLA2001 554
3.6.2. VidPrevtyn Beta 555
3.6.3. BIMERVAX 555
3.7. Otras vacunas 555
3.7.1. Diversidad de vacunas candidatas frente a la COVID-19 555
3.7.2. Vacunas en estado de evaluación para su autorización por EUL 556
3.7.3. Vacunas de administración intranasal 559
3.7.4. Vacunas españolas 560
3.8. Regímenes de vacunación heterólogos 561
3.9. Vacunación frente a COVID-19 en situaciones especiales 563
3.9.1. Embarazo 563
3.9.2. Pacientes sometidos a terapias inmunosupresoras 564
3.9.3. Pacientes con cáncer 565
3.9.4. Otros grupos de riesgo 565
3.10. Efectos adversos graves asociados o atribuidos a vacunas frente a COVID-19 565
3.10.1. Trombosis con trombocitopenia 566
3.10.2. Miocarditis y pericarditis 568
3.10.3. Otros efectos adversos 569
3.10.4. El problema de la posible retrotrotranscripción del mRNA 570
3.11. Perspectivas de las vacunas frente a COVID-19 571
3.11.1. El panorama actual 571
3.11.2. Duración de la inmunidad 572
3.11.3. Distribución equitativa de las vacunas 573
3.11.4. Variantes del SARS-CoV-2 y escape de la inmunidad previa 573
3.11.5. Composición de las nuevas vacunas y vacuna pancoronavirus 576
3.11.6. Lecciones para el futuro 578
Bibliografía 579

Capítulo XXVII. Tratamiento antiviral de COVID-19. Un desafío desde el punto de vista del descubrimiento de fármacos 595

José Carlos Menéndez

Introducción 595

1. Tratamiento de COVID-19 y reposicionamiento de fármacos 596
2. Estructura del virus 596
3. El ciclo de multiplicación viral y las principales dianas terapéuticas potenciales asociadas 596
4. Fármacos que interaccionan con la proteína S 599
   - 4.1. El reconocimiento de ACE-2 por la proteína S como diana terapéutica 599
   - 4.2. Fármacos que interaccionan con la proteína S 600
5. Inhibidores de TMPRSS 600
6. Fármacos que dificultan la liberación del genoma vírico 603
   - 6.1. Cloroquina e hidroxicloroquina 603
   - 6.2. Unifenovir 604
7. Inhibidores de proteasas víricas 604
   - 7.1. La combinación lopinavir-ritonavir 604
   - 7.2. Lufotrelvir y nimatrelvir 606
8. Fármacos que impiden la replicación del genoma viral 606
   - 8.1. Introducción 606
   - 8.2. Remdesivir 608
   - 8.3. Bemnifosbuvir (AT-527) 610
   - 8.4. Favipiravir 611
   - 8.5. Otros inhibidores de ARN polimerasas 611
9. Molnupiravir 612
10. Antivirales que actúan en dianas del hospedador 613
    - 10.1. Plitidepsina 613
    - 10.2. Ivermectina 613

Conclusiones 614

Bibliografía 614

Capítulo XXVIII. La necesidad de descarte de tratamientos en el ámbito de la COVID-19 617

Daniel Echeverría-Esnal, Olivia Ferrández-Quirante, María Eugenia Navarrete-Rouco, Alicia Rodríguez-Alarcón, Nuria Carballo y Santiago Grau

Introducción 617

1. Antibióticos 617
   - 1.1. Antibióticos 617
   - 1.2. Azitromicina 618
2. Bamlanivimab / etesivimab 619
3. Casirivimab / imdevimab 620
4. Cloroquina / hidroxicloroquina 621

5. Colchicina ... 622
6. Corticosteroides inhalados ... 623
7. Favipiravir ... 624
8. Fluvoxamina ... 625
9. Interferón ... 625
10. Ivermectina ... 626
11. Lopinavir / ritonavir ... 627
12. Ozono ... 628
13. Vitamina D ... 629
14. Limitaciones ... 630
Conclusiones ... 630
Bibliografía ... 631

Capítulo XXIX. Respuesta a la pandemia en la Reglamentacion del medicamento. Excepciones para hacer frente a la pandemia que se pueden convertir en reglas ... 641
Emili Esteve Sala
Introducción ... 641
1. La investigación clínica ... 642
2. La fabricación y distribución de medicamentos ... 644
2.1. Medicamentos esenciales/estratégicos ... 646
2.2. Distribución de medicamentos ambulatorios de dispensación hospitalaria ... 648
3. La normativa de la UE ... 649
3.1. HERA. Autoridad Europea de Preparación y Respuestas Sanitarias ... 650
3.2. El refuerzo del papel de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ... 652
3.3. La futura legislación europea sobre el medicamento. La Estrategia Farmacéutica Europea ... 655
Conclusiones ... 656
Bibliografía ... 656

Capítulo XXX. Era post COVID-19 ... 661
José Manuel Cárdenas Gutiérrez, José del Carmen Aliaga Arauco, Guillermo Sequera y Alejandra Fernández-Jiménez
1. Aporte de la profesión farmacéutica ante la crisis: experiencia con la COVID-19 en México *(J.M. Cardenas)* ... 661
Introducción ... 661
1.1. Salud pública ... 662
1.2. Bioquímica clinica y biología molecular ... 662
1.3. Resultados en el transcurso de la pandemia ... 663
1.4. Farmacología y farmacia hospitalaria ... 663
1.5. Industria farmacéutica ... 664

2. Consecuencias de la complejidad de la pandemia en Sudamérica *(G. Sequera)* 664
3. Pandemia en el Perú, consecuencias en la salud y la educación de la población *(J. Aliaga)* 666
3.1. Salud 666
3.2. Educación 667
4. Aporte de la profesión farmacéutica ante la crisis sanitaria: experiencia con la COVID-19 en Costa Rica *(A. Fernández-Jiménez)* 668
4.1. Introducción 668
4.2. Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica (COLFAR) 668
4.3. Servicios de Farmacia de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) 668
4.4. Ministerio de Salud (MINSA) 670
4.5. Docencia desde la Facultad de Farmacia (FF), Universidad de Costa Rica (UCR) 671
4.6. Centro Nacional de Información de Medicamentos (CIMED) 672
In memoriam 672
Bibliografía 672

Capítulo XXXI. COVID-19: de pandemia a endemia 675

Juan Jesús Gestal Otero

1. Evolución de la pandemia de COVID-19 en España durante la fase de contención 675
2. Fase de mitigación 691
3. Evolución de la pandemia en la fase de mitigación 693
4. Fase de endemia 695
5. Fin de la pandemia en España 698
6. Evolución de la enfermedad en la fase de endemia 698
7. Recomendaciones vacunales frente a COVID-19 para el otoño invierno 2023-2024 700
8. Variantes del SARS-CoV-2 700
9. Uso de mascarilla 703
9.1. Abandono de la mascarilla en interiores 704
9.2. Fin de la obligatoriedad del uso de la mascarilla 704

Agradecimientos

Hoy día, en muchos aspectos, la pluridisciplinariedad es la regla. Deseamos dar las gracias a todos los autores de la obra *COVID-19: una aproximación pluridisciplinar*, que desarrollan su actividad en los ámbitos clínico, microbiológico, epidemiológico, y farmacológico, y a los restantes expertos que han hecho posible su realización. "Today, science has few borders, and collaboration is the name of the game" (Jalali-Hervay *et al.*). El agradecimiento es el medicamento del alma (A. Mingorance). Los autores se han implicado en la emergencia sanitaria que ha supuesto la irrupción de la COVID-19, con el consiguiente sacrificio en dedicación, tiempo y esfuerzo que ello ha supuesto, dándose cabida en el proyecto a las diferentes sensibilidades y variantes (ciencias de la salud y fisicoquímicas, técnicas, filología, derecho, ciencias de la educación, economía, turismo, modelización, periodismo, industria, etc.). El proyecto se ha conformado en torno a miembros de dieciocho Academias y Reales Academias de Ciencias, Artes y Letras, pertenecientes a veinticinco Instituciones y una docena de Universidades, españolas e iberoamericanas. Nuestra gratitud a las siguientes instituciones, organizaciones, editoriales o revistas, por las facilidades concedidas: American Chemical Society (ACS, Washington DC), Ars Pharmaceutica (Facultad de Farmacia; Universidad de Granada), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC, Madrid), Editorial Elsevier (Ámsterdam), Real Academia Nacional de Farmacia de España (RANFE, Madrid), Revista de Administración Pública (Centro de Estudios Políticos y Constitucionales), Asociación de Letrados del Tribunal Constitucional, y Royal Society of Chemistry (RSC, Cambridge). También a las entidades que han contribuido a la cofinanciación de la obra: Fundación Prof. Vicente Callao Fabregat de la Academia Iberoamericana de Farmacia (Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, CACOF, y BIDAFARMA), Fundación Casares Gil de la Real Academia Nacional de Farmacia de España, Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla, Academia de Ciencias, Artes y Letras de Huelva, Academia de Ciencias Farmacéuticas de Brasil, Academia de Ciencias Farmacéuticas del Paraguay, Academia de Ciencias Matemáticas, Físicoquímicas y Naturales de Granada, Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental, Academia de Ciencias Veterinarias de Cataluña, Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia, Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas de México, Academia Nacional de Farmacia de Perú, Centro de Investigaciones y Recursos Naturales, Salud y Medio Ambiente (RENSMA) de la Universidad de Huelva, Real Academia de San Dionisio de Ciencias, Artes y Letras de Jerez de la Frontera, Real Academia Sevillana de Ciencias, y Consejería de Universidad, Investigación e Innovación de la Junta de Andalucía. Nuestro reconocimiento por la excelente labor que desempañan a la antigua directora de la Editorial Universidad de Sevilla (EUS), Dra. Araceli López Serena, a la actual directora Dra. Elena Leal Abad, y al Jefe de Servicio D. Ángel Martínez Pérez. A Dña. María Ángeles Guil Soto, de Administración, y a la Unidad Técnica de la Editorial Universidad de Sevilla, que ha mostrado un gran interés en la confección de la obra, en especial a Dña. Amparo García Gras, encargada del proceso de edición, a Dña. Rocío Peña Lissen y Dña. Clara Isabel De Lima en las revisiones técnicas, y a D. Mateo Sánchez Sánchez por el tema de las gráficas, en los inicios. Finalmente al

Prof. D. Antonio Luis Doadrio Villarejo, presidente de la RANFE y del Instituto de España, por su continuo estímulo, a la Prof.ª Pilar Aranda Ramírez, rectora de la Universidad de Granada (2015-2023), por las recomendaciones efectuadas, al Prof. Dr. D. Vicente Larraga Rodríguez de Vera (CSIC), vicesecretario de la RANFE, especialista en vacunas de ADN recombinantes, por el apoyo prestado, y al Prof. Dr. D. Mariano Esteban Rodríguez (CSIC), presidente de Honor de la RANFE por sus consejos; nadie mejor dada su condición de virólogo y su implicación en el tema de las vacunas, entre ellas, la MVA-COVID-19(S) desarrollada por su equipo, para redactar el prólogo, que supone sin duda un broche de oro a esta obra pluridisciplinar e integradora.

Sevilla, a 12 de enero de 2026

Prólogo

Mariano Esteban
Profesor de Investigación Ad Honorem del CSIC en el Centro Nacional de Biotecnología, Académico Numerario y Presidente de Honor de la Real Academia Nacional de Farmacia

Desde su inicio a finales del año 2019, la pandemia producida por el coronavirus del tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y de la enfermedad COVID-19 ha sido una de las mayores catástrofes que ha padecido la humanidad en la historia reciente, con unas tasas de infección hasta 2025 superiores a los 700 millones de personas y algo más de 7 millones de defunciones (en España ha provocado unas 125 000 muertes). Esta infección respiratoria se produjo de forma muy rápida afectando a todos los continentes en un período corto de unos tres a seis meses, con enormes pérdidas no solo en vidas, sino también económicas. La población se encontró desprotegida por carecer de conocimientos sobre la biología del virus, su forma de diseminación, afectación de los tejidos, replicación, consecuencias patológicas sobre los pulmones, tormenta de moléculas estimuladoras, papel del sistema inmune, patología del sistema nervioso central... lo que, junto a una carencia en métodos de seguimiento y control del virus, como antivirales y vacunas, provocó un desconcierto en los sistemas sanitarios al tiempo que los países más avanzados tomaban medidas rápidas de contención de la infección. Se puede decir que nunca antes en la historia de agentes patógenos como los virus causantes de epidemias y pandemias se ha avanzado tanto en la identificación del agente causal, así como en el desarrollo de estrategias de diagnóstico rápido y control de la infección con antivirales y vacunas.

Recopilar los acontecimientos científicos ocurridos durante la pandemia hasta finales del año 2025 en un solo libro representa un logro muy importante para todas aquellas personas interesadas en conocer en profundidad cómo se ha logrado semejante triunfo de la ciencia. Han sido los científicos, los sanitarios, la colaboración público-privada, las fundaciones, los gobiernos y la sociedad en general lo que ha permitido poder controlar, aunque no eliminar, la propagación de la infección y su mortalidad.

El libro titulado *COVID-19: una aproximación pluridisciplinar*, escrito por un amplio panel de profesionales en distintas áreas del conocimiento, expone una amplia gama de temas de gran interés para conocer lo que una pandemia representa para la humanidad. A través de treinta y un capítulos, los autores van desgranando una variedad de temas: historia de las epidemias, diagnósticos y análisis clínicos, lecciones aprendidas, el impacto de los animales, leguaje utilizado, evolución de la infección, modelos matemáticos, seguridad alimentaria, impacto económico, turismo, aprendizaje, legislación, industria farmacéutica, biología del virus, diagnósticos rápidos, métodos analíticos, bioquímica de la infección, desarrollo de antivirales, entorno medioambiental y vigilancia, puerta de entrada del virus, patología, tratamientos, diagnóstico precoz, nanopartículas, vacunas, antivirales, reglamentación, era post COVID-19 y situación actual endémica.

En su conjunto, el libro sobre COVID-19 representa una visión actualizada de la pandemia y sus consecuencias, con interés no solo para investigadores científicos y sanitarios, sino también para un público más general, con interés en conocer cómo se han abordado desde distintos frentes las consecuencias de un virus con tanto poder destructivo, al encontrarse con una población que no tenía su sistema inmune preparado. Mi felicitación a todos los autores y al coordinador del volumen, el profesor Agustín García Asuero, por el esfuerzo para llevar a término esta obra, que a buen seguro tendrá su impacto en distintos foros. Con mis mejores deseos.

Presentación

Agustín García Asuero FRSC
Profesor emérito por la Universidad de Sevilla
Académico de número de la Academia Iberoamericana de Farmacia
Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia (IdE)

La COVID-19 es el desafío sanitario más imponente que ha afrontado la humanidad en el siglo XXI. Las consecuencias fisiológicas, socioeconómicas y políticas generadas por la emergencia sanitaria han sido graves conduciendo a pérdidas económicas sustanciales. La pandemia ha demostrado que la preocupación por la salud pública no es solo un problema médico, sino que afecta a la sociedad en su conjunto, convirtiéndose en la principal preocupación científica. «Our normal daily things lost their importance» (Roser Valenti, físico teórico de la Universidad Goethe, Frankfurt). Es necesario aunar esfuerzos entre profesionales de la salud, médicos, farmacéuticos, veterinarios, odontólogos, biólogos, químicos, físicos, ingenieros y otros colegas multidisciplinares para contribuir a la solución de los problemas derivados de la COVID-19 y futuras pandemias, ayudando a prevenir numerosas muertes y desastres económicos y a mitigar las consecuencias sociales resultantes.

Diferentes disciplinas abarcan perspectivas de investigación complementarias conducentes a la observación, análisis, comprensión e interpretación de las consecuencias para la salud de la COVID-19 y futuras pandemias. Aunar los esfuerzos requiere la comprensión de conceptos interdisciplinarios y un conocimiento a fondo de los problemas planteados. La obra supone un intento de abarcar los aspectos concernientes a la COVID-19 desde una óptica pluridisciplinar dando cabido a diversos saberes, no solo a los científico-técnicos, sino también a las humanidades (filología y ciencias de la educación) y ciencias sociales y jurídicas (turismo, económicas y empresariales, derecho), atendiendo, como es primordial, a las ciencias de la salud, *i.e.* aspectos clínicos contemplados en un entorno hospitalario y con la medicina preventiva y salud pública, o relacionados con la industria.

Esta obra sobre la COVID-19 es heterogénea, amplia y plural; contempla desde cuestiones básicas a desarrollo de antivirales, tratamiento farmacológico, papel de las nanotecnologías en el diagnóstico y de forma extensa las vacunas frente al SARS-CoV-2, la solución principal frente a la pandemia. La obra va dirigida a especialistas en la materia, universitarios de las áreas implicadas e interesados, alumnos y público en general.

Capítulo I
Los suspiros y lamentos de Hades: en torno a la historia de las epidemias

Antonio González Bueno
Catedrático de Historia de la Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia (IdE)

INTRODUCCIÓN

> La ciudad [Tebas], como tú mismo puedes ver, está ya demasiado agitada y no es capaz todavía de levantar la cabeza de las profundidades por la sangrienta sacudida. Se debilita en las plantas fructíferas de la tierra, en los rebaños de bueyes que pacen y en los partos infecundos de las mujeres. Además, la divinidad que produce la peste, precipitándose, aflige la ciudad. ¡Odiosa epidemia, bajo cuyos efectos está despoblada la morada Cadmea, mientras el negro Hades se enriquece entre suspiros y lamentos! (Sófocles, *Edipo rey*, 20-30 *fide* Ramos Aguilar 2015: 84).

Con estas palabras un sacerdote de Tebas explica a Edipo, al comienzo de la tragedia de Sófocles (496 a. C.-406 a. C.), la crisis que atraviesa la ciudad, asolada por la guerra y la peste. No muy diferente es el relato que el historiador y militar ateniense Tucídides (*c.* 460 a. C.-*c.* 396 a. C.) nos transmite de la epidemia que atacó Atenas en el 431 a. C., cuando la ciudad se batía con Esparta por el control del Mediterráneo, un hecho del que él fue testigo presencial:

> No hacía aún muchos días que [los peloponesios] estaban en el Ática cuando comenzó a declararse por primera vez entre los atenienses la epidemia que, según se dice, ya había hecho su aparición anteriormente en muchos sitios, concretamente por la parte de Lemnos y en otros lugares, aunque no se recordaba que se hubiera producido en ningún sitio una peste tan terrible y una tal pérdida de vidas humanas. Nada podían hacer los médicos por su desconocimiento de la enfermedad que trataban por primera vez; al contrario, ellos mismos eran los principales afectados por cuanto que eran los que más se acercaban a los enfermos; tampoco servía de nada ninguna ciencia humana... (Tucídides, *La Guerra del Peloponeso*, 463-464 *fide* Juan José Torres Esbarranch 1990: 167-168).

Siglos atrás, los textos véterotestamentarios de *Isaías* relatarán la decisión de Senaquerib, rey de Asiria, de abandonar su intento de conquistar Jerusalén, en 700 a. C., debido al castigo con el que un ángel de Jehová desmanteló su ejército:

> Y salió el ángel de Jehová y mató a ciento ochenta y cinco mil en el campamento de los asirios; y cuando se levantaron por la mañana, he aquí que todo era cuerpos de muertos. / Entonces Senaquerib rey de Asiria se fue, e hizo su morada en Nínive... *(Isaías*, 37, 36-38).

Estas y otras referencias históricas de cariz similar señalan, bien a las claras, el impacto de los brotes epidémicos sobre el discurrir de la historia. El canadiense William-Hardy McNeill (1917-2016) ha argumentado que la propagación de enfermedades infecciosas ha sido un factor importante en el desarrollo histórico, social y económico de la humanidad; desde las plagas del reinado de Antonino, en el siglo II, al colapso del imperio Han en la China del siglo III, la peste negra que azotó Europa entre 1346 y 1350, con brotes recurrentes durante más de trescientos años como la gran peste de Londres (1665-1666), la plaga italiana (1629-1631) o la peste bubónica desarrollada en la Francia del comienzos del XVIII (1720-1722) (McNeill 1976).

El término «epidemia» hunde sus raíces en el griego ἐπιδημία [epidêmía], etimológicamente «visita» o «llegada» a un lugar (Pino y Hernández 2008), un bello eufemismo para referirse a lo que, a lo largo de los tiempos,

conoceremos como una enfermedad que afecta a una gran parte de la población, un término algo impreciso que suele ser sustituido por el de «enfermedades sociales», caracterizadas por una alta tasa morbimortalidad y, por ende, de alarma social e importante gasto público.

En los autores griegos, de acuerdo con lo señalado por Pedro Laín (1970), el término «epidemia» queda reducido, al menos en los textos del *Corpus Hippocraticum*, a la visita que practica el médico *in itinere* a un paciente, bien en su propia consulta (*iatreîon*) bien en el domicilio del paciente, aunque, en algunos pasajes, el término parece ajustarse mejor a la utilización actual. Para referirse al concepto que hoy entendemos como «epidemia», los clásicos emplean el término «o loimós» [ὁ λοιμός], versionado al latón como *pestis*, un vocablo que designa a cualquier enfermedad epidémica o pandémica, al contagio infeccioso y, también, a la insalubridad y podredumbre, a su olor nauseabundo, y a cualquier azote, ruina, catástrofe o calamidad de gran proporción.

1. UNA CUESTIÓN DIVINA

Las epidemias, como la mayor parte de las enfermedades generadas sin causas evidentes, fueron inicialmente atribuidas a un castigo divino motivado por una conducta inmoral de la sociedad o un enfado de los dioses. Así se relata en *Éxodo*:

> Jehová dijo a Moisés y Aaron: Coged puñados de ceniza de horno y espárzala Moisés hacia el cielo a vista de Faraón y se convertirá en polvo menudo en toda la tierra de Egipto de lo que resultarán tumores apostemados así en los hombres como en las bestias (*Éxodo*, 9, 5).

No muy diferente es el relato ofrecido por Hesíodo (*c.* 700 a. C.) en sus *Trabajos y días*:

> Sobre ellos desde el cielo hace caer el Cronión una terrible calamidad, el hambre y la peste juntas, y sus gentes se van consumiendo (Hesíodo, 243, *fide* Pérez Jiménez 1978: 137).

Y Platón (c. 427-347 a. C.) nos explicita su causa en las líneas de su *Banquete*:

> Pero cuando en las estaciones del año prevalece el Eros desmesurado, destruye muchas cosas y causa un gran daño. En efecto, las pestes suelen originarse de tales situaciones y, asimismo, otras muchas y variadas enfermedades entre los animales y las plantas (Platón, 188.b.1, *fide* Marcos Martínez 1986: 219).

Una consideración divina del mal, objeto de la falta de mesura en el comportamiento humano, que supuso un obstáculo para su prevención y control.

La solución contra esta maldición divina fue la súplica, la oración y la penitencia colectiva como único sistema de implorar el perdón divino. El movimiento de los flagelantes, una secta generada en la Italia medieval, prohibida en 1350 por el papa Clemente en la bula *Inter Sollicitudines*, alcanzó, pese a todo, un florecimiento excepcional en los años centrales del XV, a raíz de la epidemia de peste negra, abandonando el ámbito privado para invadir las calles en sangrientas procesiones de carácter público. Las razones que llevaban a esta hermandad a castigar su cuerpo eran la expiación de sus pecados –y los del resto de la humanidad– en un intento de aplacar la ira divina mediante la penitencia (Vandermeersch 2004).

Estos remedios espirituales, las mortificaciones, confesiones y desagravios públicos, fueron acompañados de otras medidas de carácter «profiláctico» como la expulsión de las ciudades de pobres, prostitutas, delincuentes y cualquier otra figura que contradijera la moral del Medioevo. Un proceso de segregación acentuado con la construcción de espacios, alejados del entorno urbano y monástico, donde estos apestados, o cualquiera otro que mostrara síntomas compatibles con la epidemia, eran encerrados.

2. ENTRE LA REALIDAD FÍSICA DEL CONTACTO Y LA CONSISTENCIA ETÉREA DEL AIRE

Cómo prevenir la llegada de una epidemia y cómo tratarla se convirtieron en temas de interés de primer orden desde tiempos ancestrales: Hipócrates, Galeno y Avicena se ocuparon de ello en sus escritos; los tratados sobre las epidemias suman legión con anterioridad a la peste del XIV y se multiplican durante los años de esta, tanto en latín como en las más diversas versiones populares. Una de las más antiguas producidas en lengua vulgar se debe a Jacme d'Agramunt un médico del siglo XIV, docente en el Estudi General de Lérida, autor de un *Regiment de preservació a epidímia e pestilència e mortaldats*, entregado al alcalde de la localidad el 23 de abril de 1348, donde señalaba cuándo y cómo protegerse de una plaga, de la que él mismo habría de fallecer meses después. En su texto alude a medidas como el confinamiento, la desinfección, la limpieza de calles y la ventilación de las casas y explica la causa del mal como una mala confluencia de los astros capaz de originar cambios sustanciales en el aire (Winslow y Duran-Reynalds 1949), una hipótesis ya presente, esta de la confluencia de los astros, en el pensamiento de Aristóteles.

El aire se convirtió, desde los textos hipocráticos, recuérdese su influyente obra *Sobre los aires, aguas y lugares* (López Pérez 1984), en el factor transmisor por excelencia

de las enfermedades pestilentes; su purificación, mediante sahumerios, fue uno de los métodos colectivos más empleados para depurarlo; los incensarios unían así una doble acción terapéutica: la espiritual, de honrar a los dioses, presente ya en los templos judíos y griegos, y la material, de limpiar las impurezas distribuidas en el ambiente. En *De theriaca ad Pisonem*, un texto tradicionalmente atribuido a Galeno (*c.* 129-*c.* 201/216), se lee:

> ... la peste, mata de mala manera no a unos pocos, sino a ciudades enteras cuando se propaga, y es una forma penosa de poder morir por el aire, y como los hombres no pueden huir del peligro porque tienen la necesidad de respirar, aspiran el aire como un veneno hacia el interior de su cuerpo. Por esta razón elogio al muy admirado Hipócrates [...] la curó no de otra manera sino apartando y alterando el aire a fin de que no fuera ya tal y se pudiese respirar. En efecto, habiendo ordenado encender un fuego por encima de toda la ciudad, no simplemente con la leña de hoguera, sino también con la de las coronas y flores más olorosas, decidió que tales materiales fueran el alimento del fuego y que se le avivara con los más perfumados ungüentos y que tuviera un agradable olor, para que, purificado así el aire, los hombres respirasen hasta que se hubiese alejado... (Galeno, 14, 281, 2-9, *fide* Pino y Hernández 2008: 198-199).

Las teorías humorales de origen hipocrático-galénico, que dominaron las culturas mediterráneas hasta bien entrado el siglo XVI, centraron sus prácticas individuales en cauterizaciones, sudoración, purgantes y eméticos, elementos con los hacer expulsar los humores espesos que no podían ser eliminados por los mecanismos de excreción normales. Se unían a estas las de carácter social, proclamadas desde los ayuntamientos, basadas en la segregación: bien expulsando a los posibles contagiados, bien cerrando la ciudad –y a los habitantes en sus casas– para que la enfermedad no pudiera llegar hasta ellos. Estos partidarios del contagio, explicaban la proliferación de la enfermedad como producto del contacto directo y, por ende, defendían todas las medidas profilácticas establecidas desde la antigüedad: aislamiento, cuarentenas, lazaretos, quema de enseres, etc.

El humanista Giovanni Boccaccio (1313-1375) nos ofrece una descripción de la situación vivida en la Florencia de 1348 en los prolegómenos de la primera jornada de su *Decamerón*... que constituye una magnífica síntesis de lo comentado líneas arriba:

> Digo, pues, que [...] llegó la mortífera peste que o por obra de los cuerpos superiores o por nuestras acciones inicuas fue enviada sobre los mortales por la justa ira de Dios para nuestra corrección [...] y no valiendo contra ella ningún saber ni providencia humana (como la limpieza de la ciudad de muchas inmundicias ordenada por los encargados de ello y la prohibición de entrar en ella a todos los enfermos y los muchos consejos dados para conservar la salubridad) ni valiendo tampoco las humildes súplicas dirigidas a Dios por las personas devotas no una vez sino muchas ordenadas en procesiones o de otras maneras, casi al principio de la primavera del año antes dicho empezó horriblemente y en asombrosa manera a mostrar sus dolorosos efectos [...] y para curar tal enfermedad no parecía que valiese ni aprovechase consejo de médico o virtud de medicina alguna; así, o porque la naturaleza del mal no lo sufriese o porque la ignorancia de quienes lo medicaban [...] no supiese por qué era movido y por consiguiente no tomase el debido remedio [...] y más allá llegó el mal: que no solamente el hablar y el tratar con los enfermos daba a los sanos enfermedad o motivo de muerte común, sino también el tocar los paños o cualquier otra cosa que hubiera sido tocada o usada por aquellos enfermos, que parecía llevar consigo aquella tal enfermedad hasta el que tocaba [...] Muchos otros [...] saliendo a pasear llevando en las manos flores, hierbas odoríferas o diversas clases de especias, que se llevaban a la nariz con frecuencia por estimar que era óptima cosa confortar el cerebro con tales olores contra el aire impregnado todo del hedor de los cuerpos muertos y cargado y hediondo por la enfermedad y las medicinas... (Boccaccio, Jornada primera *fide* Blanch 1876: 5-6).

La historiografía atribuye a Charles de Lorme (1584-1678), un médico francés que ejerció en varias Cortes europeas durante el siglo XVII, el diseño de un traje con el que el terapeuta pudiera evitar el contagio al tratar a los apestados; consistía en una largo abrigo de cuero, cubierto de cera perfumada, que llegaba hasta los pies; la extremidades se cubrían con botas, guantes y sobre la cabeza portaba un sombrero de cuero de cabra, que permitía identificar al individuo como médico. La cara se cubría con una enorme máscara con anteojos de la que sobresalía una nariz con forma de pico de ave, de medio pie de largo (*c.* 30 cm); este enorme pico estaba relleno con triaca, un polifármaco de efecto panacea, que contenía un buen número de plantas medicinales que cumplía la doble función de proteger al médico y de evitar los olores que desprendían los cuerpos de los afectados por la peste. La indumentaria del «doctor de la peste» se completaba con un bastón con el que podía mantener a distancia al paciente y señalarle las indicaciones pertinentes (Cipolla 1977; Byrne 2006).

3. LOS MIASMAS Y LOS CORPÚSCULOS

En los talleres tipográficos de los herederos de Lucantonio Giunta, en la Venecia del 1546, se publicó *De contagione et contagiosis morbis et curatione libri III,* un texto debido a la pluma del médico y humanista veronés Girolamo Fracastoro (1478-1553) dedicado al cardenal Alessandro Farnese (1520-1589). En la propia dedicatoria alude a la conveniencia de la lectura previa de un pequeño introito, que titula «De sympathia et antipathiarerum

liber I», donde formula un mecanismo de trasmisión de las enfermedades para explicar las situaciones de contagio a distancia.

El autor simula la existencia de unas *seminaria contagiorum* las cuales, atendiendo a un principio selectivo de actuación, quedan dotadas de un efecto específico sobre el hospedante, en función de la «analogía» que presenten frente al objeto infectado. De modo que estas partículas contagiadoras actuarían según los principios de atracción o repulsión. De alguna manera, esta idea de las «semillas del contagio» estaba ya presente en otros neoplatónicos florentinos, Marsilio Ficino, entre ellos (Henríquez 2017).

De contagione... está organizado en tres «libros». El primero explica el mecanismo de contagio, cómo se puede llevar los *seminaria* a distancia y por qué solo algunas enfermedades son contagiosas. En el segundo describe una amplia panoplia de las enfermedades calificadas en el Renacimiento como contagiosas: peste, lepra, tisis, sarna, rabia, erisipela, viruela, ántrax, tracoma, tifus exantemático y sífilis; para cada una de ellas presupone la existencia de un tipo específico de «semilla de contagio». En el tercer libro se ocupa del tratamiento de las enfermedades contagiosas, con comentarios sobre la propagación y el control de las epidemias. Fracastoro describe así la multiplicidad y especificidad de las *seminaria contagiorum:*

> Múltiples y muy admirables son las analogías de los contagios, una peste daña árboles o los campos, pero no daña a ningún ser animado; al contrario, otra ataca a los seres animados y perdona a los campos y a los árboles. Y entre los seres animados una ataca al hombre, otra a los bueyes, otra a los caballos o a otros seres. Pero también en la misma especie, un contagio que ataca a los niños y a los jóvenes, y no daña a nadie entre los viejos y viceversa; ni aquel que daña a los hombres, daña siempre a las mujeres. Algunas pestes actúan promiscuamente, así algunos adquieren ciertas enfermedades y otros no. También los órganos tienen sus propias analogías. La legaña no daña a otros órganos sino a los ojos; la tisis, no daña a los ojos que son delicados y en cambio ataca a los pulmones [...] También entre los humores uno sufre una clase de contagio pero no otros, y también todos pueden ser atacados... (*De contagione*, I, 8, *fide* Ruiz Moreno 1962: 24).

Los seguidores de esta teoría miasmática defendían la propagación de las pandemias en razón de la mayor o menor predisposición, individual y colectiva, al agente morboso, vinculada tanto a cuestiones geográficas y ambientales como a la propia cualidad genética de los individuos.

Poco más podía hacerse sin conocer la causa efectiva del mal y, para ello, habría de disponerse de los medios técnicos y la capacidad interpretativa necesaria. Habría que esperar a mediados del siglo XVIII para que las teorías de Fracastoro cobraran un nuevo sentido.

4. INOCULACIÓN E INMUNIZACIÓN

La viruela es una de las enfermedades contagiosas que ha afectado a seres humanos durante miles de años. La técnica de inoculación de la viruela se había extendido desde Oriente a las regiones del Caspio, donde fue conocida por la aristócrata y viajera británica *lady* Mary Wortley Montagu (1689-1762), quien se ocupó de propagarla, desde Gran Bretaña, al resto de las Cortes europeas. Giovanni-Angelo Gatti (1724-1798), un médico de origen toscano, establecido en París desde 1761, fue un fiel defensor de la teoría de la inmunización, no así un importante grupo de médicos parisinos quienes habían definido las inoculaciones como «fuentes de contagio» y la causa de las más recientes epidemias que habían azotado a la capital francesa. En 1764 Angelo Gatti dio a la prensa su *Réflexion sur les prejugés qui s'oposent au progrès et à la perfection de inoculation* (Bruxelles: Chez Musier fils), obra en cuatro capítulos destinada a demostrar la falsedad de los prejuicios de sus acusadores y, tres años después, *Nouvelles reflexions sur la pratique de inoculation* (Bruxelles: Chez Musier fils, 1764), donde se planteaba como objetivo elegir la mejor manera de realizar una inoculación. La disputa sobre el empleo de la inoculación llegó al Parlement de Paris quien solicitó a la Facultad de Medicina un informe sobre el grado de peligro de esta práctica, la cual fue declarada admisible en enero de 1768 (Massai 2008). Angelo Gatti empleó el término «virus» para referirse al agente varioloso, un término de origen latino, habitualmente empleado para designar un bebedizo de plantas con efecto venenoso.

En 1798 el médico inglés Edward Jenner (1749-1823) hizo imprimir *An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae...* (London: printed for the author by Sampson Low), donde dio a conocer que la inoculación con los fluidos obtenidos de las lesiones de la viruela bovina era capaz de prevenir la infección de la viruela en seres humano (Razzell 1977). Sus postulados, aceptados con rapidez en la Europa del gozne entre los siglos XVIII y XIX, llevó a la Corona española a financiar la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, dirigida por el médico y cirujano militar Francisco Javier de Balmis y Berenguer (1753-1819), llevada a cabo entre 1803 y 1806, cuyo objetivo fue que la inoculación de la viruela alcanzase todos los rincones del Imperio español (Balaguer y Ballester 2003).

5. CUESTIÓN DE HIGIENE

En los años centrales del XIX, el químico bávaro Joseph Pettenkofer (1818-1901) hizo público su *Untersuchungen und Beobachtungen über die Verbreitungsart der Cholera* (Múnich, 1855), un escrito donde relacionó la

presencia de epidemias, particularmente el cólera, con la composición del suelo, por lo que recomendaba seguir una serie de medidas de higiene práctica entre las que se encontraban el procurarse lugares con buen agua, aire fresco y una correcta eliminación de las aguas residuales (Ledermann 2003). Su pensamiento sobre el origen de las epidemias es sustancialmente contrario a las nuevas ideas que mantenían el concepto de que las bacterias eran la causa principal de las enfermedades, y al que habremos de referirnos con prontitud.

Sus ideas higienistas se entroncan dentro de un movimiento socio-cultural, gestado durante la primera mitad del XIX, que llevó a los gobernantes a interesarse por la salud de sus ciudades, como colectivo, frente a los casos de la individualidad del ser enfermo.

Es cierto que este interés por las condiciones de salud medio-ambientales y su relación con la presencia habitual de epidemias en un ámbito territorial determinado está presente en el pensamiento hipocrático e influyó, de manera decisiva, en las resoluciones de ingenieros, arquitectos y agrónomos romanos, como Marcus Terentius Varro (116-27 a. C.) Marco Vitruvio (80-15 a. C.) o Lucius Junius Moderatus Columella (4-*c.* 70), en sus proyectos. La novedad del pensamiento higienista estriba en considerar la enfermedad como un fenómeno social que implica todos los aspectos de la vida humana y que supone diseñar un amplio conjunto de medidas que permitan mantener un medio saludable en el ambiente de la ciudad: instalación de agua corriente, cloacas, iluminación en las calles y, con ello, la capacidad de poder controlar las epidemias y sus procesos de difusión.

La salud deja de ser un problema individual para transformase en un compromiso de los gobernantes gestado durante el liberalismo y cuyas raíces se encuentran en las revoluciones sociales de la Europa del XVIII. Ya en 1790 el médico pavesano Johann Peter Frank (1745-1821) había publicado *De populorum miseria: morborum genitrice* (*Delectus Opusculorum Medicorum* [Ticini], *9:* 302-324), cuya influencia en autores posteriores, como el cirujano inglés Charles-Turner Thackrah (1795-1833), el abogado y economista londinense Edwin Chadwick (1800-1890) o el médico prusiano Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821-1902) incorporaran estas ideas para erradicar enfermedades como el cólera o la fiebre amarilla, afecciones más frecuentes en el medio urbano y entre los grupos trabajadores, cuyas condiciones insalubres tanto de sus hábitats como de sus espacios de trabajo eran auténticos focos de diseminación de epidemias (Ramos 2014).

Será en la segunda mitad del XIX cuando se generalice la hipótesis del origen ambiental de las enfermedades epidémicas y la necesidad de proteger los tres elementos básicos que constituían un ambiento puro: el aire, el agua y el Sol. Un estado de adecuada pureza de estos tres elementos permitiría alejar a las «miasmas» y «corpúsculos» que, procedentes de cuerpos enfermos o sustancias en descomposición, lograban hacer enfermar a los habitantes de las ciudades.

A las medidas higiénicas propulsadas por los gobernantes, tales como eliminar las áreas fangosas, alejar los mataderos de los centros urbanos o trasladar los cementerios a las periferias, siguieron otras, de índole privada, como la instalación de baños en las viviendas, la regulación de la ventilación natural o la limpieza periódica de los espacios habitables.

Avanzado el último cuarto del siglo XIX, los estudios de Louis Pasteur y Robert Koch, figuras destacadas de sendas cohortes de colaboradores, permitirán concluir que la etiología de las enfermedades infecciosas se relacionaba con microorganismos y no con «miasmas» emanados de cuerpos en descomposición. Para entonces la higiene se había convertido ya en una mera cuestión social.

6. MICROBIOLOGÍA Y BACTERIOLOGÍA

Nuestra concepción de la historia suele llevarnos a señalar elementos totémicos, entes referenciales sobre los que interpretar nuestro pasado; en el caso que nos ocupa estas figuras son Louis Pasteur (1822-1895) y Robert Koch (1843-1910), quienes aúnan a su indiscutible rol como generadores de nuevos conocimientos, una polémica personal y profesional que los ha hecho especialmente atractivos como elementos de estudio (Sáez Gómez 2004; Metchnikoff 2006; Fernández Telleiro 2008).

En el verano de 1877, el químico francés Louis Pasteur fue requerido por el Ministère de l'Agriculture para investigar el origen del carbunco, una enfermedad que mata a los animales tras una fuerte hemorragia de sangre negra. Louis Pasteur era, pese a sus pocos más de cincuenta años, un catedrático jubilado, miembro de Académie Nationale de Médecine desde el 25 de marzo de 1873. Tenía a sus espaldas una larga experiencia investigadora: desde 1857 hasta 1865 había orientado sus estudios hacia los procesos fermentativos; en el inicio de mayo de 1865 había presentado a la Académie des Sciences un «Procédé pratique de conservation et d'amélioration des vins» y, en 1871, había estudiado las alteraciones de las cervezas; las cuales, al igual que en los vinos, eran causadas por unos microorganismos distintos de las levaduras que las producían.

Los primeros resultados sobre el origen de la enfermedad del carbúnculo fueron presentados, en abril de 1878, ante la Académie des Sciences, junto a Jules-François Joubert (1834-1910) y Charles-Édouard Chamberland (1851-1908), bajo el significativo título de «La théorie des germes et ses applications a la médicine et a la chirurgie».

Para definir el agente causante de la enfermedad emplearon el término «microbio», acuñado por el cirujano francés Charles-Emmanuel Sédillot (1804-1883) en 1878 y consagrado por Émile Littré (1801-1881) en la sexta edición de su *Dictionnaire de médecine, de chirurgie, de pharmacie, de l'art vétérinaire et des sciences qui s'y rapportent* (Paris: Librairie J.-B. Baillière et fils, 1886).

Por estas mismas fechas, en el otoño de 1876, en Wollstein, una pequeña localidad prusiana, un joven médico rural, Robert Koch, de algo más de treinta años, también se interesa por las causas que provocan el carbunco. Koch había cursado sus estudios de Medicina en Gotinga, donde recibió las enseñanzas de Jacob Henle (1809-1885), uno de los primeros etiopatólogos, autor de *Von den Miasmen und Kontagien und von den miasmatisch-kontagiösen Krankheiten* (Berlín: Verlag von August Hirschwald, 1840), un texto donde sostiene el origen microbiano de las enfermedades infecciosas y la especificidad de los gérmenes que las provocan.

Siguiendo los pasos del francés Casimir-Joseph Davaine (1812-1882), quien había puesto de manifiesto que la sangre de un animal con ántrax transmitía la enfermedad a otros, cultivó los bacilos en suero sanguíneo; adicionó sangre de animales enfermos a caldos gelatinizados y esterilizados por ebullición y repitió el proceso de aislamiento: traspasó gotas del cultivo a un caldo limpio, hasta conseguir un cultivo puro de bacilos. El procedimiento le permitió cultivar un tipo específico de microorganismo. Tras inocular los cultivos en cobayas, logró provocar en ellos el ántrax: incluso después de muchas transferencias de cultivo, la bacteria podía causar la enfermedad cuando se re-inoculaba a un animal sano. El 22 de abril de 1876 Koch escribirá a Ferdinand Cohn (1828-1898) profesor de Fisiología vegetal en la Universidad de Breslau, interesado por el mundo bacteriano desde años atrás. En su escrito le solicita una entrevista para exponer sus hallazgos. El 30 de abril de este 1876, en presencia de Cohn y otros profesores como Karl Weigert (1845-1904) o Julius Cohnheim (1839-1884), efectuará una demostración de sus trabajos, que duró tres días, y que ha pasado a considerarse histórica. Meses más tarde publicará, en el segundo volumen de las *Cohns Beiträge zur Biologie der Pflanzen*, su artículo sobre «Untersuchungen über Bakterien: V. Die Ätiologie der Milzbrand-Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des Bacillus anthracis». Destinará los siguientes tres años a cimentar los fundamentos de lo que serán las modernas técnicas bacteriológicas: tal, los métodos de coloración con anilina, iniciados por Paul Ehrlich (1854-1915) o la óptica del microscopio utilizando aceite de cedro para el objetivo de inmersión; también supo aplicar su afición por la fotografía a la microscopía para obtener microfotografías. Trabajará sin salir de Wollstein, donde dispuso de un laboratorio privado. En 1878, junto a Karl Weigert y Ferdinanad Cohn, publica un trabajo en el que afirman que a cada tipo de infección corresponde un microorganismo específico; con ello se pone fin a la teoría del polimorfismo bacteriano. Sentaba así las bases de los que habrían de ser conocidos como «postulados de Koch», finalmente aplicados al resto de las enfermedades infecciosas. Para ello se basó en conceptos descritos anteriormente por quien había sido uno de sus maestros, Friedrich Gustav Jakob Henle (1809-1885). Estos postulados ayudan a entender cómo es la relación entre los agentes patógenos y las enfermedades. Había nacido una nueva disciplina: la Bacteriología. En el verano de 1880, Robert Koch se traslada a Berlín; sus investigaciones sobre el carbunco le hicieron merecedor de un puesto en el Kaiserliche Abteilung für Hygiene de Berlín; sus esfuerzos se dirigieron a la obtención de un medio sólido donde fuera posible el cultivo de microorganismos, tras sucesivos intentos encontró el sustrato adecuado: gelatina. La técnica abre un nuevo camino al estudio de la microbiología.

Sus investigaciones fueron pronto conocidas por Louis Pasteur; se confirmaban así las hipótesis del químico francés sobre el origen de las enfermedades, causadas por microorganismos, al igual que las fermentaciones. Pasteur reprodujo el experimento de Robert Koch, comprobó así que la bacteria del carbunco transmite la enfermedad; en 1877, junto a Jules François Joubert (1834-1910), puso de manifiesto que los bacilos del carbunco crecían con rapidez cuando se inoculaban en orina esterilizada, pero que no se multiplicaban y morían pronto cuando una de las bacterias presentes en el aire se introducía en la orina. Este antagonismo fue hecho público en los *Comptes rendus de l'Académie des Sciences* bajo un lema que acabaría pasando a la historia: «la vida destruye a la vida»; los autores afirman en este trabajo que «estos hechos tal vez justifican las más amplias esperanzas para la terapéutica». No estuvieron errados, sus estudios abrían paso al futuro desarrollo de los agentes antimicrobianos.

En los años siguientes a la publicación del artículo de Louis Pasteur y Jules François Joubert se dieron a conocer varias investigaciones que corroboraron sus asertos; el italiano Arnaldo Cantani (1837-1893) empleó, en 1885, un cultivo de *Bacterium thermo* para tratar un caso de tuberculosis pulmonar; los alemanes Rudolph Emmerich (1852-1914) y Oscar Löw (1844-1941) utilizaron, con fines terapéuticos, en 1889, la «piocinasa», una sustancia antibiótica obtenida de *Penicillium aeruginosa*, inhibidora de cocos y bacilos patógenos, ampliamente utilizada durante las dos décadas siguientes. Las sugerencias teóricas de Pasteur y Joubert habían entrado, de lleno, en el terreno de la práctica.

Las relaciones personales y profesionales entre Robert Koch y Louis Pasteur fueron algo más que distantes,

de su virulencia se hicieron amplio eco tanto las revistas científicas como la prensa ilustrada. En cualquier caso, y quizás gracias a esta polémica, tuvo carta de naturaleza una nueva disciplina científica: la microbiología.

7. VACUNAS Y SUEROS

En la primavera del 1881, un 5 de mayo, Louis Pasteur inicia en Pouilly le-Fort, en la región francesa de Sena y Marne, una demostración pública de su vacuna frente al carbunco; ayudado por Charles Chamberland (1851-1908) y Émile Roux (1853-1933) suministró, a un lote de treinta carneros, tres dosis de cultivos atenuados con un grado creciente de virulencia, el otro lote no fue vacunado. La primera inoculación tuvo lugar a comienzos de mes, la segunda a mitad y la última y definitiva a final de mes. Se suministró el cultivo virulento a ambos lotes; todos los animales vacunados sobrevivieron a la enfermedad; los no vacunados perecieron. En junio de este 1881, Louis Pasteur expuso la experiencia en la Académie des Sciences:

> Poseemos ahora vacunas contra el carbunco, que, no siendo mortales por sí mismas preservan a los animales de la enfermedad mortal. Son vacunas vivas, cultivadas a voluntad, que pueden transportarse a cualquier parte, sin que se alteren. Su método de preparación puede llegar a ser general [...] puede decirse que la vacuna contra el carbunco constituye un adelanto evidente con respecto de la vacuna de Jenner, por cuanto esta no ha sido obtenida experimentalmente hasta ahora (Pasteur *fide* González y Ramos 2010: 117).

La epidemia de cólera de 1883 volverá a poner en escena los trabajos de los equipos de Louis Pasteur y Robert Koch. El inicio del foco epidémico se sitúa en el delta de El Cairo, territorio bajo la influencia francesa. El gobierno galo enviará una expedición científica dirigida por Émile Roux, discípulo de Pasteur, a quien sus sesenta años ya cumplidos no le permiten participar en la empresa. Sí lo hará Robert Koch encargado de dirigir la misión germana, la cual partirá hacia Alejandría el 24 de agosto; pocos días antes, el 15 de agosto, la misión francesa había llegado a esta ciudad. Tras el final de la epidemia colérica, Robert Koch y su equipo siguió estudiando la posible causa de la enfermedad; se trasladó a la India para proseguir con sus investigaciones.

En Calcuta, Robert Koch diseña un programa preciso de trabajo: autopsia y análisis microscópico de cadáveres, análisis biológico de gérmenes, estudio de su comportamiento en medio artificial, búsqueda en agua, tierra y aire y estudios estadísticos. Tres semanas después encuentra un bacilo, en forma de coma, que no aparece más que entre los coléricos y que ha logrado cultivar en gelatina: lo describe como *Vibrio cholerae*. Tras su vuelta, en 1885, la Friedrich-Wilhelms-Universität de Berlín funda el Institut für Hygiene und Umweltmedizin del que Robert Koch es nombrado su director y profesor. El Instituto de Higiene berlinés se convirtió en el centro de especialización de médicos interesados en bacteriología de todo el mundo.

A solicitud del propio Louis Pasteur, la Académie des Sciences puso en marcha, en los inicios de 1886, un proyecto internacional destinada a fundar, en París, un instituto privado destinado a la investigación y al tratamiento de las enfermedades infecciosas, un establecimiento autónomo, formado por personal civil y con la triple misión de actuar como dispensario para tratar la rabia, un centro de investigación y un espacio de formación docente superior. Un decreto de 4 de junio de 1888, firmado por el presidente de la República francesa, Jules Grévy (1807-1891), reconocerá el Institut Pasteur como institución de utilidad pública. El edificio fue inaugurado el 14 de noviembre de 1888. Para conformar el primer equipo del Instituto, Pasteur diseñó cinco laboratorios, con sus correspondientes servicios. El de microbiología general fue dirigido por Émile Duclaux (1840-1904); el de microbiología médica quedó dividido en dos secciones: la parte técnica fue asumida por Émile Roux (1853-1933) y la de investigación por Nicolai Gamaleia (1859-1949), antiguo director del Instituto de la Rabia de Odesa; el laboratorio de microbiología morfológica estuvo dirigido por Elie Metchnikoff (1845-1916); el servicio de rabia le fue asignado a Joseph Grancher (1843-1907) y el servicio de vacunaciones a André Cantemesse (1851-1919). Ni que decir tiene que el cargo de director fue asumido por Louis Pasteur, quien –hasta que sus fuerzas se le permitieron– acostumbraba a acudir al Instituto y solía estar al corriente de los trabajos que en él se realizaban.

El Gobierno alemán construirá, en Berlín, un centro similar al Instituto Pasteur: el Königlich Preußisches Institut für Infektionskrankheiten, inaugurado el 1 de julio de 1891, posteriormente conocido como Robert Koch-Institut. El centro estuvo bajo la dirección de Robert Koch hasta 1904. Inicialmente, el Instituto quedó ubicado en Berlín-Mitte, junto al Charité, el hospital más grande y antiguo de la ciudad.

Los trabajos de Louis Pasteur y Robert Koch, apoyados por sus correspondientes equipos, abrirán una nueva era en el estudio de las enfermedades. Ambos posibilitaron un cambio rotundo en la forma de entender la realidad y la vida, un nuevo paradigma en el que las explicaciones clásicas de la enfermedad infecciosa dejan su lugar a las fundamentadas en las causas microbiológicas.

La elaboración de vacunas con finalidad preventiva sentó las bases para investigar sobre la naturaleza de

las respuestas defensivas elaboradas por el cuerpo humano contra las agresiones provocadas por los microbios. Sobre estos nuevos pilares, entre los que destacan los trabajos realizados por Paul Ehrlich (1854-1915) e Ilya Mechnikov (1845-1916), se inició una nueva disciplina, la Inmunología, y se desarrollaron nuevos agentes terapéuticos y profilácticos: las antitoxinas.

La inmunización mediante sueros se desarrolló en la última década del siglo XIX; en buena parte gracias a los trabajos llevados a cabo por Émile Roux (1853-1933) y Alexandre Yersin (1863-1943) en el Laboratoire Pasteur y a los de Emil Adolf von Behring (1854-1917) y Shibasaburo Kitasato (1852-1931), en el Instituto berlinés de higiene fundado por Robert Koch. Los sueros terapéuticos o antitoxinas contenían los anticuerpos generados por la sangre de animales, generalmente caballos, en respuesta a la inoculación de toxinas; las antitoxinas diftérica y tetánica, las dos primeras comercializadas, comenzaron a producirse en 1892, pero su producción masiva no tuvo lugar hasta 1915, tras el estallido de la primera Gran Guerra, como medida preventiva empleada por el Ejército alemán.

8. COROLARIO

Desde los más remotos tiempos la humanidad ha sido consciente –y sufriente– de las enfermedades epidémicas; bajo diversas mentalidades se ha intentado analizar sus causas y desarrollar posibles remedios.

Las explicaciones clásicas ahondan en dos visiones sobre el origen de las enfermedades infecciosas: bien en relacionar los síntomas con las lesiones anatómicas, bajo el prisma de una concepción anatomo-fisiológica; bien en interpretar la enfermedad epidémica como un trastorno energénico o material del organismo, bajo una visión fisiopatológica.

En el último cuarto del siglo XIX se abre paso un nuevo paradigma en el que estas explicaciones clásicas de la enfermedad infecciosa dejan su lugar a las fundamentadas en las causas microbiológicas. La enfermedad pasa a ser interpretada en términos etio-patológicos; esto es, se abandona una visión antropocéntrica –el daño sobre el cuerpo– para dirigir la vista hacia el causante del mal: los agentes patógenos. Un cambio de paradigma que abrió una nueva puerta a la esperanza de la curación de las epidemias.

BIBLIOGRAFÍA

BALAGUER PERIGÜELL, E. & BALLESTER AÑÓN, R. (2006), *En el nombre de los niños. Real Expedición Filantrópica de la Vacuna 1803-1806*. Asociación Española de Pediatría: Madrid.

BYRNE, J.P. (2006), *Daily Life during the Black Death*. Greenwood Publishing Group: Westport (Connecticut).

CIPOLLA, C.M. (1977), A Plague Doctor, pp. 65-72. En Harry A. Miskimin, David Herlihy & Abraham L. Udovitch (eds), *The Medieval City*, Yale University Press: Yale.

BOCCACICIO, G. [Mario Blanch, trad.] (1876), *Cuentos de Boccaccio*. Administración de la Biblioteca de la Risa, Librería La Anticuaria: Barcelona.

FERNÁNDEZ TELLEIRO, J. J. (2008), *Robert Koch: el médico de los microbios*. Nivola: Tres Cantos [Madrid].

FRACASTORO, G. [Aníbal Ruiz Moreno, trad.] (1962), *De contagione, et contagiosis morbis et eorum curatione*. Lugduni: apud Guilielmum Gazenium [1550]. [Del contagio, de las enfermedades contagiosas y su curación]. Clásicos de la Medicina: Santiago de Chile.

GONZÁLEZ, N. & RAMOS, C. (2010), Louis Pasteur: el carbunco de las ovejas y el cólera de las gallinas, pp. 112-117. En Emilio Bouza Santiago, Juan J. Picazo de la Garza, José Prieto Prieto (coord.) *Louis Pasteur: una vida singular, una obra excepcional, una biografía apasionante,* Kos. Comunicación Científica y Sociedad: Madrid.

HENRÍQUEZ GARRIDO, R.J. (2017), La analogía de los contagios. Interpretación causal en la medicina renacentista de Fracastoro. Ludus Vitalis 25(48): 61-90.

HESÍODO [Aurelio Pérez Jiménez y Alfonso Martínez Díez, eds.] (1978), *Obras y fragmentos* [estudio preliminar, notas, bibliografía y traducción directa a cargo de Aurelio Pérez Jiménez y Alfonso Martínez Díez]. Gredos: Barcelona.

LAÍN ENTRALGO, P. (1970), *La medicina hipocrática*. Alianza Universidad: Madrid.

LEDERMANN, W. (2003), A propósito del cólera: Max von Pettenkofer y su *Experimentum crucis*. Revista Chilena de Infectología 20(extr.): 84-85.

LÓPEZ PÉREZ, J.A. (1984), Pronóstico y terapia en el tratado hipocrático: Sobre los aires, aguas y lugares, unidad del escrito. Epos: Revista de Filología 1: 103-118.

MAC NEILL, William H. (1976), *Plagues and Peoples*. Anchor Press: New York.

MASSAI, Veronica (2008), *Angelo Gatti (1724-1798): un médico toscano in terra di Francia*. University Press Firenze: Firenza.

METCHNIKOFF, E. (2006), *The Founders of Modern Medicine: Pasteur, Koch, Lister*. Classics of Medicine Library: Delanco, NJ.

PINO CAMPOS, L.M. & HERNÁNDEZ GONZÁLEZ, J. (2008), Los conceptos de peste y epidemia: semántica y lexicografía. Revista de Filología 26: 191-204.

PLATÓN [Marcos Martínez, ed.] (1986), *Diálogos. Vol. 3. Fedón / Banquete; Fedro / Platón* [traducciones, introducciones y notas por Carlos García Gual, Marcos Martínez Hernández, Emilio Lledó Íñigo]. Gredos: Madrid.

RAMOS AGUILAR, C.A. (2015), El prólogo como diagnóstico, antesala de la enfermedad en Edipo Rey. *Tycho* [Valencia] 3: 81-90.

RAMOS GOROSTIZA, J.L. (2014), Edwin Chadwick, el movimiento británico de salud pública y el higienismo español. Revista de Historia Industrial 23(55): 11-38.

RAZZELL, P. (1977), *Edward Jenner's Cowpox Vaccine: The History of a Medical Myth*. Caliban Books: Firle [Sussex].

ROBERTSON, G.L. (1993), *Food Packaging: Principles and Practice*. Basel Marcel Dekker: New York.

SÁEZ GÓMEZ, J.M. (2004), *Pasteur: un benefactor universal*. Nivola: Tres Cantos [Madrid].

TUCÍDIDES [Juan José Torres Esbarkanch, trad.] (1990), *Historia de la guerra del Peloponeso. Libros I-II* [Introducción general de Julio Calonge Ruiz; traducción y notas de Juan José Tores Esbarranch]. Gredos: Madrid.

VANDERMEERSCH, P. (2004), *Carne de la pasión: Flagelantes y disciplinantes. Contexto histórico psicológico*. Trotta: Madrid.

WINSLOW, C-E. & DURAN-REYNALDS, M.L. (1949), Jacme d'Agramont and the first of the plague tractates. Bulletin of the History of Medicine 22: 747-765.