



ARTÍCULO ESPECIAL

Centenario de Elie Metchnikoff (1845-1916)



José Manuel Ribera Casado

Catedrático Emérito de la UCM, Académico de Número de la RANM, Expresidente de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, Madrid, España

Recibido el 26 de julio de 2016; aceptado el 11 de noviembre de 2016
Disponibile en Internet el 18 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Fagocitosis;
Envejecimiento;
Metchnikoff;
Yogur

Resumen Celebramos en este año de 2016 el centenario de la muerte de una de las grandes figuras de la medicina, surgidas a finales del siglo XIX y a principios del XX, Elías Metchnikoff, Premio Nobel con Paul Ehrlich en 1908. El objetivo de este trabajo es el de rendir un homenaje a su figura con motivo de este aniversario. Metchnikoff fue quien descubrió y describió el fenómeno de la fagocitosis y en función de ello ha sido considerado como el «padre de la inmunidad celular». En paralelo fue quien acuñó la palabra «gerontología», aplicándola al estudio del envejecimiento en toda su extensión y en cualquiera de sus formas, lo que le convirtió en un pionero del trabajo interdisciplinar. Consideraba que las bacterias intestinales generaban una autointoxicación que envenenaba nuestro organismo y que la acidificación del mismo a través de los bacilos ácidos que contienen los yogures podría contribuir a mantener la salud y a prolongar la vida.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Phagocytosis;
Aging;
Metchnikoff;
Yogurt

The hundredth anniversary of the death of Elie Metchnikoff (1845-1916)

Abstract This year, 2016, we celebrate the centenary of the death of Elie Metchnikoff, Nobel Prize winner in 1908, shared with Paul Ehrlich. The aim of this paper is to pay homage to one of the most significant figures in biomedicine, living between the late nineteenth and the early twentieth centuries. The Metchnikoff's fame arises from the discovery of phagocytes and their role in host protection against infection, and for this reason he has been called the "Father of Natural Immunity". In other field in his studies, he describes and applies the word "gerontology". He emphasises the practical value of the study of old age. He believed that bacterial putrefaction of our intestine could be the cause of illness in aging, and he proposed hygienic habits and consumption of yogurts as the main way to fight against it. A diet with a high content of acid bacillus would be the best way to postpone the age of death, retaining the vigour, and not requiring assistance during old age.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correo electrónico: jribera.hcsc@salud.madrid.org

<http://dx.doi.org/10.1016/j.edumed.2016.11.009>

1575-1813/© 2016 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

«Con la ayuda de la ciencia el hombre puede corregir las imperfecciones de la naturaleza»

E. Metchnikoff

En este año 2016 está pasando desapercibido el centenario de la muerte de una de las grandes figuras que poblaron el universo científico en una época plena de transformaciones e inventos, como lo fue el salto del siglo XIX al XX. Elie Metchnikoff (Ivanovka-Ucrania 1845, París 1916) constituyó en ese contexto una figura singular. Un «sabio», por utilizar una expresión habitual en aquellos años, como pudieron serlo en sus respectivos campos Marie Curie, William Osler, nuestro Santiago Ramón y Cajal, o el propio Ehrlich, con quien compartió el Premio Nobel en 1908. Todos ellos con vidas apasionantes, convertidos por la historia en paradigma de lo que sería un científico inquieto y entregado. Metchnikoff es un referente indiscutible de la biomedicina. Su obra, centrada en el estudio de la patología infecciosa —el gran azote de la época— y en la investigación sobre las causas determinantes del envejecimiento, no solo aportó novedades suficientes como para justificar el Nobel, sino que se constituyó en precursora de ideas e intuiciones que mantienen su vigencia como foco de estudio un siglo después de su muerte. Ello justifica plenamente dedicar un recuerdo a su persona desde una publicación como esta, dedicada a la educación médica. A efectos expositivos estableceré 3 apartados. En el primero se revisan los principales hitos que jalonaron su vida y se comentan determinados rasgos de su personalidad. En el segundo se recogen muy resumidas algunas de sus aportaciones en el campo de la patología infecciosa. Finalmente, me centraré en lo que representó su visión sobre el proceso de envejecer y el papel que en este terreno desempeñaban, a su juicio, las bacterias intestinales.

Notas biográficas

Los principales datos biográficos de Metchnikoff proceden de la biografía que su viuda, Olga Metchnikoff, publicó en francés poco tiempo después de su muerte¹, y que apenas un año más tarde fue traducida al inglés² en una edición que he podido consultar. Resúmenes biográficos recientes que pueden encontrarse en otras partes toman siempre como referencia esta obra^{3,4}. Metchnikoff deseaba ser biografiado porque, como explica su esposa en el prólogo de su libro, pensaba que «conocer la evolución de una mente, de un carácter, de una vida humana, representan siempre un documento del máximo interés». De hecho, colaboró directamente con ella durante los últimos meses de su vida aportando recuerdos e interpretaciones sobre lo que consideraba jalones más importantes de sus contribuciones científicas.

Metchnikoff había nacido el 16 de mayo de 1845 en Ivanovka (Ucrania) de una familia relativamente acomodada. Su padre era oficial de la guardia imperial. Su madre, judía, ejerció una gran influencia sobre él durante su infancia y juventud. Era el menor de 5 hermanos, el mayor de los cuales fue el inspirador de la obra de León Tolstoy titulada *La muerte de Ivan Illich*. En 1856 entró en el liceo de la cercana Kharkoff, donde tuvo sus primeros contactos con las ciencias, y también con la filosofía y la religión, temas que siempre fueron de su interés, por más que a partir de su

juventud nunca se considerase un hombre religioso. Estudió «ciencias naturales» en la Universidad de Kharkoff y alcanzó allí el grado de doctor. A los 15 años publica un primer artículo que retira poco después al constatar que se ha confundido en sus conclusiones. A los 17 recibe la medalla de oro en el liceo —el primero de sus premios— y considera que su vocación científica está claramente definida. A los 18 lleva a cabo su primer viaje a Alemania. Compra y lee *El origen de las especies* de Darwin. Se entusiasma. Asume sus teorías sobre la evolución y a partir de entonces toda su investigación se encuadra dentro de este marco.

Entre 1865 y 1867 pasa largas temporadas en diferentes lugares de Alemania, Suecia, Rusia e Italia. En 1865 se establece por primera vez en Nápoles, donde estudia embriología comparada con Kovalevsky, un compatriota joven, tan entusiasta por la investigación biológica como el propio Metchnikoff. Vive allí su primera epidemia de cólera. Luego viaja irregularmente por Göttingen, Munich y otros lugares para regresar de nuevo a Nápoles. De los alemanes admira ya entonces su capacidad de trabajo y de organización. No así otras eventuales cualidades.

En 1867 es contratado como profesor de zoología en la Universidad de Odessa. Algo más tarde también lo fue, durante un tiempo, en la de San Petersburgo. En 1868 realiza de nuevo un viaje a Nápoles. Luego emprende su primer viaje a Mesina con Kovalevsky. Nápoles y Trieste son otros destinos en su viaje de vuelta a Rusia. Poco después se casa y la salud de su mujer, tuberculosa, le obliga a buscar climas más suaves y favorables en busca de una recuperación. Pasa una temporada en La Spezia y más tarde acude a Madeira. Alterna sus estancias en la isla con su trabajo en Rusia, algo necesario para poder mantener su situación económica. En enero de 1873 fallece su esposa en Madeira. En 1875 se casa de nuevo con Olga, vecina y discípula suya, a la que sacaba 13 años de edad y con la que compartiría desde entonces matrimonio y actividad científica durante el resto de su vida. Entre 1879 y 1882 se establece y monta un laboratorio de biología marina y embriología comparada en Mesina. Allí se interesa por las algas marinas y descubre y describe el fenómeno de la fagocitosis. En 1885 acude de nuevo a Odessa, reclamado por las autoridades sanitarias para montar y dirigir una estación bacteriológica destinada inicialmente a la fabricación de sueros y vacunas antirrábicas. La experiencia dura poco por la oposición del colectivo médico local, que no veía con buenos ojos en ese puesto a alguien ajeno a la profesión. ¡Siempre ha habido talibanes!

Durante sus años de Odessa adquiere fama de *enfant terrible*. Muy independiente, apasionado en sus juicios y poco dado a callárselos, en la universidad le tenían por «rojo». En contraposición él se autocalificaba de «evolucionista progresista». El 1 de marzo de 1881 había sido asesinado el Zar Alejandro II y triunfa en Rusia lo que él calificó como el «movimiento reaccionario». A partir de entonces considera que el gobierno nombra por sistema profesores ignorantes e inmorales dóciles al poder, lo que dificulta su posibilidad de investigar. Todo ello, unido al rechazo del colectivo médico, hace que cada vez vea más clara la necesidad de buscar otra localización para su actividad científica. Durante el curso 1886-87 considera que ha llegado el momento de decir ¡basta! En la versión inglesa de su biografía su esposa Olga lo expresa así: «He had resigned from the University, discord reigned at the Odessa

Bacteriological Institute, conditions of life in Russia were very unfavourable to scientific activity; in a word, "obstacles from above, from below, and from all sides —as Metchnikoff expressed it—, gradually led to his resolution to leave his native country».

La gestión de su salida de Rusia tiene lugar durante 1887. Aprovecha un congreso internacional de higienistas celebrado en Viena, donde se reúne lo más granado de la bacteriología europea. Habla con colegas de otras universidades. Visita algunas e intenta encontrar trabajo en Alemania. Rechaza una invitación para instalarse y trabajar en Wiesbaden. Finalmente logra una entrevista en París con Pasteur que, en aquel momento, estaba rediseñando y ampliando su instituto. Se siente muy bien acogido y enseguida establece con él una relación de simpatía y admiración. Pasteur le invita a incorporarse y a trabajar en su instituto y le ofrece un laboratorio propio.

La descripción de este encuentro merece ser recordada: «Al llegar al laboratorio dedicado a las vacunas antirrábicas me encontré con un hombre mayor, más bien menudo, con una hemiplejía izquierda, ojos grises de mirada penetrante, barba recortada, bigote y pelo gris escaso cubierto con un gorro negro. De aspecto cansado y complexión pálida y enfermiza, daba la imagen de un hombre mucho mayor. Me recibió muy amablemente y de forma inmediata me empezó a hablar de aquello que más me podía interesar, la lucha de nuestro organismo contra los microbios. Me he puesto en su lugar —me dijo— porque durante muchos años me he sentido interpelado por la lucha entre los diversos microorganismos que he tenido ocasión de observar. Creo que Vd. está en el camino correcto».

Todavía antes de aceptar la invitación de Pasteur visita a Koch en Berlín con el que, por el contrario, no solo no sintoniza, sino que percibe en él una especie de rechazo hacia su persona y su obra. Años después, aun sin llegar a la amistad y colaboración directa, la relación entre ambos mejoraría notablemente sobre la base de un respeto mutuo que culminaría en la visita que realizó Koch a la sede del instituto parisiense en 1904, en la que Metchnikoff fue su principal anfitrión. Cuando el comité Nobel le pidió candidatos respondió que mientras no lo hubiera recibido Koch no podía sugerir a nadie. De hecho, este lo recibió en 1905.

Acepta finalmente incorporarse al Instituto Pasteur, no sin antes regresar a Odessa de despedida, donde de nuevo tiene un conflicto profesional. Se instala en París en otoño de 1888, y ya permanece allí para siempre. Según su propio testimonio sus años en París fueron desde el punto de vista científico y humano los mejores de su vida⁵. Pronto dispuso de un laboratorio propio, y tras la muerte de Pasteur en 1895 alcanzará la subdirección y luego la dirección colegida del mismo a partir de 1904. Inicia una amplia y cualificada escuela de discípulos de primer nivel, entre los que se encuentran nombres clásicos que adquirieron después gran relieve por sí mismos, como los de Horowitz, a quien dirigió su tesis doctoral, Levaditti, Weimberg, Wollman, Bordet (premio Nobel en 1919) o Besredka, quien a su muerte sería su sustituto en la dirección del laboratorio.

Una anécdota puede ilustrar su vinculación afectiva al instituto. En una ocasión le preguntaron si aceptaría propuestas para trabajar en otro lugar. Su respuesta fue que del instituto solo saldría para ir —cuando correspondiera— al cercano cementerio de Montparnase. Entre sus discípulos

más jóvenes cabe citar a Victor Korenchevsky, otro espíritu inquieto y aventurero orientado posteriormente hacia la fisiología del envejecimiento, con una trayectoria vital asombrosa, del que me ocuparé más adelante.

A partir de los años 1897 y 1898 focaliza buena parte de su investigación en estudios sobre el envejecimiento, tanto de cara a interpretar cuáles podrían ser los mecanismos implicados en este fenómeno biológico, como en la búsqueda de formas de actuación que contribuyeran a la prolongación de la vida. En 1908 recibe el Premio Nobel compartido con Paul Ehrlich. Se les otorga a ambos «en reconocimiento por su trabajo sobre inmunidad». Detrás de ello están sus publicaciones sobre el fenómeno de la fagocitosis⁴⁻⁶ y su consecuente defensa de la inmunidad celular, frente a la humoral propugnada por Ehrlich, otra personalidad germana de primer nivel, vinculada al Instituto Koch en Berlín, con la que también había mantenido apasionadas discusiones científicas en los años previos, suavizadas posteriormente en el transcurso del tiempo al comprobar que las teorías y las experiencias de uno y otro, inmunidad celular y humoral, eran compatibles entre sí y participaban de forma sinérgica en la defensa del organismo. Al final de su vida, en 1914, incluso dedicó un artículo a glosar la figura de su antiguo competidor⁷. En esas fechas finales ambos compartieron igualmente el horror y la incompreensión por la guerra que se iniciaba.

En 1915, con motivo de su jubilación, su colega de instituto, E. Roux, declara en su discurso de despedida: «En París, como en Petrogrado o en Odessa, Vd. ha sido un líder intelectual. Aquí, ha convertido esta institución, de forma amable y continua, en foco científico que se irradia a tierras muy lejanas. Su laboratorio está más vivo que ningún otro en esta casa. Multitud de estudiosos y trabajadores de todo el mundo quieren venir y unirse a nosotros. . .»⁸.

A partir de 1912 presenta problemas cardíacos con dolor precordial ocasional y síntomas y signos progresivos de lo que cabría calificar como episodios de insuficiencia cardíaca. A finales de 1915 la situación empeora y se decide ingresarle en el propio Instituto Pasteur, una institución semivacía por entonces a causa de la guerra y con muy escasa actividad científica. Ya no saldría de allí. Muere en el curso de uno de esos episodios el 15 de julio de 1916. Se le practicó la autopsia el día siguiente y, conforme a sus deseos, se prestó una especial atención al estudio de su intestino. Fue incinerado días después y sus cenizas permanecen desde entonces en la biblioteca del propio centro. A pesar de las circunstancias poco favorables del momento derivadas de la guerra, su fallecimiento supuso una conmoción en el mundo científico. Apenas una semana después, el 22 de julio, una publicación extranjera de primer nivel, el *British Medical Journal*, dedicaba 2 páginas necrológicas a glosar su personalidad y su obra⁹.

A pesar de los recurrentes episodios de depresión que le acompañaron en la primera parte de su vida, Metchnikoff fue en opinión de quienes le conocieron y de todos sus biógrafos un hombre extraordinariamente vitalista. En sus 2 principales obras de madurez se encuentra repetida la palabra «optimismo». A través de sus escritos se desprende una personalidad apasionada con su trabajo, fuerte en sus convicciones, entregada a la ciencia y a todo aquello en lo que creía, capaz de la crítica y de la autocrítica y, sin duda, con una dosis alta del romanticismo propio de la época.

Algunas anécdotas de sus primeros años dan buen testimonio de esta vida apasionada, intensa y romántica. Entre ellas sus 2 intentos de suicidio por amor y su autoinoculación del germen en la epidemia de cólera de 1892.

Tras la muerte por tuberculosis de su primera mujer en 1873, con apenas 4 años de un matrimonio condicionado por los problemas de salud, escribe la siguiente reflexión: «¿Para qué vivir? Mi vida privada está clausurada. Tengo problemas de visión. Cuando quede ciego del todo no podré trabajar más. Entonces: ¿por qué seguir viviendo?». Intenta suicidarse sin éxito con una sobredosis de opio por vía oral. Tomó una dosis tan alta que le provocó vómitos cuantiosos que suprimieron buena parte del efecto nocivo e hicieron fracasar el intento. Describe que en aquellos días cayó en una especie de torpor mental, con sensación absoluta de bienestar y descanso, y que pese a mantenerse en estado comatoso en ningún momento sintió miedo a la muerte.

Años después, en 1880, su segunda mujer enfermó de tífus. Él se inocula sangre de un enfermo con fiebre recurrente para analizar las defensas del organismo o, si procede, para «morir con ella». Sobrevivieron los 2, aunque él precisó de una convalecencia muy prolongada. En 1892, trabajando ya en el Instituto Pasteur, vive otra epidemia de cólera en París. Entregado 100% a la investigación, decide ingerir el «vibrión colérico» para estudiar sobre sí mismo cómo podían actuar sus defensas orgánicas. No enferma, lo que le induce a repetir la operación con un voluntario de su propio laboratorio, que tampoco contrae la enfermedad. Solicita un segundo voluntario y este, ante el horror de todos, se pone al borde de la muerte. Analiza la situación y cree observar que diferentes gérmenes huéspedes del propio individuo pueden en unos casos estimular al vibrión colérico y, en otros, anularlo. Atribuyó estas diferencias a lo que él consideraba un desbalance entre bacterias intestinales positivas, que contribuirían a la defensa del organismo, y perjudiciales, que potenciarían la acción nociva del germen agresor y que serían las mismas a las que él atribuía el proceso de autointoxicación favorecedor del envejecimiento.

Pese a estas experiencias fue un apasionado por la vida. Viajero incansable, recorrió Europa en todas direcciones desde Madeira y Tenerife hasta las estepas de Kalmuck y el Turkistán. Aunque, como hemos visto, razones derivadas de la salud familiar fueron causa de algunos de estos viajes, en muchas ocasiones el planteamiento fue puramente científico. De hecho, cada estancia más o menos prolongada en una ciudad iba acompañada de un intento de montar en ella su propio laboratorio, siempre a la búsqueda de hallazgos científicos o, durante una época de su vida, a la caza de un lugar de trabajo que pudiera satisfacer sus inquietudes intelectuales.

Acudió a más de 20 congresos científicos internacionales a lo largo de toda Europa, siempre aportando experiencias propias. Los congresos eran algo relativamente excepcional en esa época y se convertían en el foro de referencia donde exponer los avances médicos que iban teniendo lugar y conseguir el refrendo de la comunidad científica. A ellos acudía lo más distinguido de la investigación europea, y en el curso de los mismos se debatían y dilucidaban lides intelectuales, en ocasiones un tanto especulativas, pero que podían alcanzar un alto nivel de agresividad.

En España visitó Tenerife durante su época de Madeira y prestó especial interés por el drago milenario de Icod de los

Vinos, al que hace referencia en varias publicaciones. También, a la ida y vuelta de sus viajes a Madeira tuvo ocasión de conocer y dialogar con algunos de los dirigentes del movimiento Carlista, por entonces en plena situación de guerra dinástica. Más tarde, en 1884, enferma su mujer y alguien le habla de Tánger como lugar idóneo por clima y ambiente para su recuperación. Con este motivo cruza España, estudia su historia y describe como árida a la meseta y a sus gentes. Admira Granada y Málaga. Se establece en Tánger pero se adapta mal, encuentra un ambiente poco propicio para su trabajo y decide regresar a Italia.

Fue un hombre culto, muy interesado por la música y el folklore de los lugares por los que pasaba. Buen lector. Admiró a Tolstoy y a Zola. Deseaba conocer personalmente a Tolstoy y lo consiguió en mayo de 1909, visitando como invitado su domicilio durante unos días a la vuelta de recoger el Nobel. En sus primeros viajes a Nápoles conoció y estableció una relación amistosa con Bakunin, el padre del movimiento anarquista, a quien calificaba como excesivamente dogmático y superficial. En sus años de París conoció y trató a Rodin. Se relacionó personalmente, no siempre en términos excesivamente amistosos, con todas las grandes figuras científicas de la bacteriología europea del momento. Entre ellas, además de sus compañeros y discípulos del Pasteur, estuvo en contacto entre otros con Virchow (1821-1902), Koch (1843-1910) Lister (1827-1912), Von Boehring (1854-1917), Pfeiffer (1858-1945), Wassermann (1866-1925), Calmette (1863-1833) o Ehrlich (1854-1915). Sintió una profunda admiración por Lister, de quien, en consonancia por el valor que atribuía a las biografías, escribió la suya, al igual que otras de Pasteur y de Koch¹⁰. También se relacionó con Alexis Carrel (1873-1944), más joven, pero premio Nobel como él en 1912 e, igualmente, estudioso del proceso de envejecimiento.

Creía en el valor de la divulgación científica entre la población. Consideraba que mantener a la población tan informada como fuera posible sobre los avances de la ciencia era la única forma de lograr que la gente incorporara a su vida diaria medidas higiénicas y profilácticas eficaces para mantener una buena salud.

Tenía fama de hombre muy cuidadoso que preparaba todas sus clases, intervenciones públicas y participaciones en congresos con enorme meticulosidad. Ejerció la docencia académica en cuantas universidades estuvo, pero junto a ella la divulgativa en forma de conferencias, artículos de carácter general y entrevistas en periódicos y revistas. Se atenia por principio de manera escrupulosa al tiempo asignado para sus conferencias. Criticaba y corregía a quienes no lo hacían así, incluido su amigo y compañero del Instituto Pasteur, Emile Roux quien, al parecer, no se caracterizaba por la disciplina en este terreno⁵.

Otra peculiaridad de su personalidad es lo que podríamos calificar como misoginia, por más que quepa interpretar una cierta disculpa en la descripción que hace al respecto Olga, su esposa: «La genialidad, pensaba, es específica del varón. Ninguna mujer ha creado algo genial, incluso en campos que le han sido accesibles como la música, la literatura o las artes plásticas. Las excepciones, muy raras, no hacen sino confirmar la regla. Su conclusión no era que la mujer fuera inferior al hombre en ningún sentido. Tan solo sentía que sus cualidades eran diferentes de las del hombre». Visto desde hoy la única disculpa que se me ocurre es que esa manera de

pensar no diferiría demasiado de la de cualquier otro ilustre varón de la época.

A lo largo de su vida, además del Nobel, recibió numerosos premios y distinciones como reconocimiento profesional. Entre las más importantes cabe citar el Doctorado Honoris Causa por la Universidad de Cambridge, el nombramiento como miembro numerario de la Academia Francesa. También el de la Academia de Ciencias de San Petesburgo y la Medalla de la Royal Society británica.

Infecto-inmunología

Durante toda la primera mitad de su vida profesional centró sus investigaciones de forma exclusiva en el campo de la patología infecciosa, siempre intentando avanzar en el estudio de las diferentes especies vivas y en las eventuales interrelaciones entre ellas.

Su descubrimiento del fenómeno de la fagocitosis, y a raíz de ello de la doctrina de la inmunidad celular, constituyó el motivo esencial para recibir el Nobel. Sus primeras publicaciones en este terreno datan de 1883 y recogen la experiencia de su tercera estancia en Mesina, tras las previas de 1868 y 1879. Comprobó que si introducía espinas de rosal en larvas de estrellas de mar tenía lugar una acumulación de diversas células móviles «como los amebocitos» en torno a estos cuerpos extraños. Intuyó que se trataba de unas células que actuarían como «agentes de defensa» contra el intruso. A partir de ahí describe la «fagocitosis», palabra introducida por él mismo, y profundiza de manera obsesiva en el papel que desempeña este fenómeno en el mantenimiento de la salud^{11,12}.

Desde su perspectiva «... la esencia de la inflamación consiste en la reacción de las células móviles, mientras que el papel de los sistemas vascular y nervioso solo reviste un significado secundario. Considerado en su expresión más simple el fenómeno inflamatorio no es sino una mera reacción de las células mesodérmicas frente a un agente externo...». Piensa que en el hombre los microbios son habitualmente la causa de la inflamación. Por consiguiente, será contra estos intrusos donde debe establecerse el combate de las células móviles mesodérmicas. La acción de estas células se centraría en destruir los microbios digiriéndolos, lo que llevaría a la curación. Basándonos en ello, la inflamación sería la expresión de una reacción defensiva —y curativa— del organismo, y los síntomas mórbidos que la acompañan constituirían la expresión de la lucha entre las células mesodérmicas y los microbios. En definitiva, Metchnikoff nos indica que «...el concepto fundamental estriba en que cuando un proceso mórbido genera trastornos en el organismo o cuando este es invadido por microbios, los leucocitos acuden en su ayuda, atacan y engloban a los invasores o bien les destruyen por presión directa...»^{13,14}.

Tomando como fundamento todos estos principios Horowitz presenta en París, en 1902, su trabajo de tesis doctoral bajo el título de *Contribution a l'étude des Moyines de défense de l'organisme*.

La patología infecciosa al finalizar el siglo XIX representaba el principal desafío para la salud. En el caso de Metchnikoff al descubrimiento de la fagocitosis hay que añadir sus aportaciones en el conocimiento de otras enfermedades, sobre todo del cólera, que le alcanzó de manera

personal y directa al menos en 2 ocasiones (en Nápoles en 1865 y en París en 1892)¹⁵. Dedicó tiempo y energías al estudio de la sífilis, con su colaborador Roux, un tema sobre el cual escribió en varias ocasiones y presentó 2 ponencias sobre la «sífilis experimental» en el congreso de Lisboa de 1906. Consideraba la sífilis como un reto permanente y no superado para la especie humana. Pero también abordó y publicó trabajos relacionados con la propia tuberculosis, con el ántrax, con el tífus y, cómo no, con las infecciones intestinales. A través de todos estos estudios ha sido siempre considerado precursor y uno de los padres de la moderna inmunología, tal como recordaba la mención por la que se le otorgó el Nobel^{16,17}, y de forma más extensa comentaba el Prof. Horner en la *Laudatio* que acompañó a la recepción del mismo.

En 1890, en el Congreso de Berlín, mantuvo una viva discusión con Koch por el tema de la inmunidad, repetida el año siguiente en Londres, y solo amortiguada 2 años después en el congreso de Budapest. Entre los colegas que se van sumando al carro de Metchnikoff cabe destacar el reconocimiento de Lister, quien para la satisfacción de nuestro personaje acepta plenamente su teoría de la fagocitosis. Un año después Boehring descubre las antitoxinas, y con ello favorece la teoría humoral de la inmunidad en estudios que serían continuados por Ehrlich.

En 1892 publica un libro sobre patología comparada, donde desarrolla una vez más la teoría de la fagocitosis, y a través de ella destaca la importancia de la historia natural aplicada a la medicina. En ese mismo año estudia el fenómeno de la fiebre utilizando para ello animales de sangre fría, sin alcanzar éxito alguno. Es también el año de la epidemia de cólera en París con los resultados ya expuestos. En 1894, en el Congreso de Budapest, admite por primera vez la compatibilidad entre las teorías celular y humoral de la inmunidad. En el año 1900 presenta en el Congreso Internacional de París una exposición completa de sus investigaciones en el tema de la fagocitosis, y da por concluida cualquier tipo de polémica al respecto. Convence a sus detractores acerca de la solidez de sus teorías y decide escribir un libro sobre la inmunidad en las enfermedades infecciosas. En 1909 coordina y participa extensamente en la publicación de un texto de 500 páginas sobre *Bactériothérapie: Vaccination, Sérothérapie*¹⁸.

Dentro de la enfermedad del aparato digestivo fue un estudioso de las diarreas, poniéndolas siempre en relación con su querida flora intestinal. A él se debe en gran parte la diferenciación, mantenida en los libros de texto de medicina hasta mediados del siglo XX, entre diarreas por fermentación y por putrefacción. A través de su pensamiento darvinista interpretó que la parte distal de nuestro tubo digestivo, el intestino grueso, no era sino un componente orgánico residual dentro de la evolución natural selectiva de la especie. Sería un órgano inútil desde el punto de vista biológico, toda vez que la digestión de los alimentos ya se ha completado al llegar a su nivel. Desde su punto de vista «la selección natural es un proceso muy largo que permite mantener zonas biológicamente inútiles». El intestino grueso no tiene función digestiva, estaría en proceso de desaparición y resultaría perjudicial para el organismo en la medida en la que solo funcionaría como reservorio de gérmenes favorecedores de la putrefacción, y por esa vía potenciaría los fenómenos de autointoxicación. Almacena

heces que no se pueden eliminar con agentes químicos ni con laxantes.

Aunque él nunca se mostró intervencionista, a pesar del pobre concepto que le merecía el intestino grueso, por desgracia sus ideas tuvieron seguidores que llegaron mucho más lejos, de manera que en las 2 primeras décadas del siglo xx, en Inglaterra, Sir Arbuthnot Lane practicó decenas de colectomías con ánimo terapéutico en la idea de reemplazar flora negativa colónica por flora amiga administrada por vía oral¹⁵. Algo parecido, en la relación con el carácter residual que atribuía al colon dentro de su visión evolucionista, pensaba acerca del estómago.

Consideraba que en los animales superiores la digestión de los alimentos se debía a diferentes fermentos digestivos como la pepsina, la tripsina o la enteroquinasa producidos en diferentes órganos (estómago, páncreas, intestino...). Los fagocitos también producirían algunos de estos fermentos, sobre todo de la familia de la tripsina. Unos fermentos a los que Metchnikoff dio el nombre de «citasas». «La inmunidad en las enfermedades infecciosas está vinculada a la fisiología celular; en realidad lo está con el fenómeno de reabsorción de agentes mórbidos a través de una digestión intracelular. [...] El estudio de la inmunidad, desde una perspectiva global, pertenece al capítulo de la digestión».

Evidentemente fueron sus estudios sobre la fagocitosis, al papel de los macrófagos y los «micrófagos» (neutrófilos) los que hicieron entrar a Metchnikoff en el olimpo de la historia y permitieron que, a lo largo de los 100 años transcurridos desde su muerte, se haya profundizado hasta límites insospechados en un campo del que él fue precursor^{5,6}.

De acuerdo con la visión de su esposa «en 1898, a la edad de 53 años, sentía un deseo ardiente de vivir. Este instinto vital, a pesar de la evolución inevitable hacia la vejez y la muerte, le llevó a reflexionar sobre las disarmonías de la naturaleza humana. En esos momentos a través de sus pensamientos y de sus experiencias sentía la profunda convicción de que la ciencia podía corregir con éxito esas disarmonías y, de acuerdo con ello, continuaba trabajando con una energía renovada. Se autoprescribió una “dieta higiénica”, sobre la base de que era el envenenamiento por parte de los microbios intestinales la causa de ese proceso involutivo. El principio básico de esa dieta higiénica consistía en no tomar alimentos crudos que pudieran introducir microbios tóxicos». Llegamos así a un punto de inflexión en la biografía científica de Metchnikoff a partir del cual su trabajo investigador se centra esencialmente en los gérmenes intestinales —lo que hoy conocemos como microbiota— y el papel de los mismos a la hora de favorecer o retrasar la cadencia del envejecimiento humano.

Estudios sobre el envejecimiento y la flora intestinal

La importancia de Metchnikoff en el mundo de la «gerontología» no se ciñe únicamente al hecho de haber acuñado ese «término» y haber sentado las primeras bases modernas de la investigación biogerontológica. Define la gerontología como «la ciencia del envejecimiento» y abre esta expresión a un enfoque plural, diverso y humanista que va mucho más allá de la visión estrictamente fisiológica de lo que representa el proceso de envejecer^{19,20}. Para

Metchnikoff el estudio del envejecimiento desborda lo que sería una mera concepción biomédica. En ese sentido es pionero y promotor principal de lo que podríamos llamar el campo de la «interdisciplinariedad académica»²¹.

Entre sus discípulos gerontólogos en el Instituto Pasteur he mencionado a Victor Korenchevsky, un personaje que durante toda la primera mitad del siglo xx fue el principal impulsor del estudio sobre «la fisiología del envejecimiento». Lo fue tanto en los Estados Unidos, donde creó fundaciones específicas al respecto para el estudio de estos temas y contribuyó al nacimiento de la Sociedad Americana de Gerontología, como en diferentes países de Europa, como Inglaterra, Bélgica o Francia. También tuvo una influencia importante en el nacimiento de la Sociedad Española de Gerontología en 1948, a través de su relación personal con nuestro Francisco Grande Covián. Fue, igualmente, el principal artífice de la creación en Lieja en 1950 de la Asociación Internacional de Gerontología (IAG)²².

Contemplado desde la gerontología el interés por Metchnikoff viene de la mano de sus ideas sobre el proceso de envejecer. «El estudio del envejecimiento tiene una gran importancia y un enorme valor práctico» comentaba en una de sus obras más clásicas²¹. En la segunda mitad de los años noventa sugiere que «la atrofia senil del cuerpo humano podría deberse a la fagocitosis de los tejidos alterados». En el año 1901 es invitado a dar una conferencia en Manchester sobre *Flora and the human body*. En el curso de la misma apunta que la «senilidad debe considerarse como consecuencia de una intoxicación crónica por la presencia de microbios en el intestino». Este pensamiento constituiría su idea central al respecto durante todo el resto de su vida.

Los presupuestos de partida para ello serían básicamente 3: a) la flora intestinal desempeña un doble papel: puede defender al organismo contra la infección y retrasar el envejecimiento, pero junto a ello, puede también convertirse en un elemento de autointoxicación; b) existe la posibilidad de modificar la flora intestinal potenciando sus componentes positivos y actuando contra los negativos; y c) los yogures son portadores de bacterias positivas, algo que intuía tras observar la gran longevidad de los campesinos búlgaros, en cuya dieta se incluían grandes cantidades de este producto.

Estudia con detalle la forma de interpretar muchas de las manifestaciones ligadas al envejecimiento. Incluso aspectos tan limitados como por qué se vuelve blanco el cabello. También otros cambios típicos de la vejez, como la presencia de pecas y manchas cutáneas, la debilidad muscular u ósea, los fallos orgánicos, etc. Siempre encuentra fagocitos en su camino para identificar a los responsables de estos cambios. Desde su perspectiva tendría lugar la «destrucción de unas células debilitadas que se verían incapaces de llevar a cabo su función defensiva». «La senilidad no sería otra cosa sino una atrofia generalizada derivada de la plaga de microbios del intestino grueso, fuente permanente del lento envenenamiento al que se ve sometido nuestro organismo». Este fenómeno bastaría por sí solo para justificar las principales causas del debilitamiento de nuestros tejidos. «Su cadencia de aparición es diferente de unas células a otras en virtud de la distinta capacidad de resistencia que presentan. La destrucción del débil por el fuerte es una cruel ley de la naturaleza. Los macrófagos resisten mejor el envenenamiento».

A partir de todo ello crea una doctrina filosófica en la que insiste en que la senilidad prematura de la que, en mayor o menor medida, todos somos víctimas, se ve favorecida por varias causas. La principal, lo nocivo de un intestino grueso muy grande que contribuye a un envenenamiento crónico. Pero también por el hábito alcohólico al que están sometidas muchas personas y, junto a ello, por las infecciones de todo tipo que nos invaden, especialmente la sífilis. Atacar estos factores contribuiría a mejorar nuestra longevidad. Valora también el papel de la arteriosclerosis en este proceso, a la que igualmente atribuye un origen infeccioso.

Pensaba que en el reino animal cuanto más corto es el intestino, menos microbios contiene y más prolongada es la duración relativa de la vida. Ponia como ejemplo a los pájaros y a los murciélagos. Se trata de animales adaptados a la vida aérea con un peso tan pequeño como es posible. Para ello vacían su intestino con muchísima frecuencia y evitan utilizarlo como reservorio, con lo que reducen enormemente su contenido microbiano.

En 1903 y 1908 publica sus 2 libros más importantes en este terreno, donde desarrolla estas doctrinas a través de una mezcla de aspectos derivados de sus propias investigaciones con ideas y conceptos más o menos especulativos vinculados a su credo evolucionista y a su manera de entender la vida. En el primero²¹, de 1903, *Études sur le nature humaine. Essai de philosophie optimiste*, incorpora y utiliza por primera vez la palabra y el concepto de «gerontología». El segundo, que cabría considerar como continuidad del anterior, ve la luz en 1907²³ bajo el título *Essais optimistes. Étude sur la vieillesse. La longévité dans la série animale*, un libro en el que, con su admirado Darwin como referente y sus estudios de zoología como fundamento, compara sus hallazgos en humanos con los obtenidos en otros animales. Fueron libro de éxito que se tradujeron pronto a los principales idiomas europeos.

Metchnikoff considera que es posible retrasar los procesos que determinan el envejecimiento, actuando sobre la flora microbiana intestinal a través de 2 vías complementarias. La primera buscaría dificultar la entrada de aquellos «microbios» tóxicos responsables de la autointoxicación, o del envenenamiento crónico del organismo. Nos indica que una vida higiénica, alimentación incluida, sería el mejor camino para lograrlo. La segunda sería administrar en los alimentos sustancias que ejercieran una influencia positiva. Se trataría de alcanzar lo que calificaba como un «estado ortobiótico», un ecosistema local más favorable donde la flora bacteriana perjudicial sería sustituida por otra con predominio de los lactobacilos. Se trataría de acidificar el medio intestinal contraponiéndolo al medio alcalino más favorable al desarrollo de las «bacterias de la putrefacción». Las dietas esencialmente lácteas y, sobre todo, los yogures (la leche agria) serían portadores de bacterias positivas para el organismo. En esencia se buscaría modificar la flora intestinal potenciando sus componentes positivos y actuando contra los negativos, algo, a su juicio, perfectamente posible de lograr a través de la alimentación.

En esencia, la obsesión de Metchnikoff por el intestino y sus microbios se puede sintetizar en los siguientes puntos:

- El problema de nuestra flora intestinal es tan extenso y tan difícil que exige años de investigación.

- El intestino grueso solo actúa como reservorio, especialmente en las situaciones de estreñimiento, y favorece la estasis de los microbios de putrefacción.
- Los microbios de la putrefacción intoxican los tejidos.
- Hay que centrarse en la lucha contra estos microbios.
- Dado que se trata de gérmenes que solo pueden vivir en el medio alcalino intestinal: acidifiquemos ese medio sin dañar al resto del organismo.
- Usemos leche fermentada con microbios productores de ácido que prevengan la acción nociva derivada de un medio intestinal alcalino.

Para conseguir una vida más larga y cualitativamente mejor insiste en muchas ocasiones en lo que él califica como hábitos higiénicos, centrados sobre todo, aunque no de manera exclusiva, en la alimentación. Dice: «no se trata simplemente de alargar la vida; la prolongación de la vida debe acompañarse de la conservación de la inteligencia y de la aptitud para el trabajo». Lo que entiende como hábitos higiénicos lo resume de la siguiente manera²⁴:

- «Moderación en la comida, bebida y cualesquiera otros placeres».
- «Ejercicio físico diario haga el tiempo que haga».
- «Vivir en un entorno de paz respirando aire puro».
- «Acostarse y levantarse pronto».
- «No dormir más de 7 horas».
- «Bañarse a diario con agua templada».
- «Comprometerse a un trabajo regular que mantenga la mente activa».
- «Evitar el alcohol, los estimulantes y los narcóticos».

En el discurso de agradecimiento con motivo del homenaje que se le tributó por su jubilación en 1915 resume bien esta manera de pensar: «Mi relativa longevidad no se debe a la herencia. . . Debo a mis hábitos higiénicos haber llegado a los 70 años en buen estado. No tomo alimentos crudos desde hace 18 años y mi dieta incluye introducir en mi intestino tantos bacilos lácticos como puedo. Pero esto no es sino un primer paso. Pese a ello he sido envenenado por las bacterias de la fermentación butírica. He llegado aceptablemente a la parte final de mi vida y debo estar satisfecho. Cabe decir que he cumplido un programa de "ortobiosis reducida" a través de la alimentación. Cuando los "macrobióticos" se perfeccionen, cuando la gente haya aprendido cómo cultivar una flora saludable en el intestino de los niños tan pronto como estos hayan dejado la leche materna, pondremos el límite de edad normal mucho más lejos, de manera que se podrán doblar mis 70 años actuales. . .».

Esta visión de Metchnikoff sobre el papel de la flora intestinal, desarrollada de manera sistemática en alguno de sus libros más tardíos^{25,26}, fue considerada durante mucho tiempo como un aspecto secundario un tanto anecdótico —cuando no exótico— en el contexto global de su obra científica, y permaneció en el olvido durante décadas. En los años que siguieron a su muerte se fue poniendo progresivamente el foco en el *Lactobacillus acidophilus* (Leo Rettger) pero su aspiración de «prolongar la vida» se va sustituyendo por la de tratar algunas enfermedades digestivas. Más tarde, la aparición de los antibióticos y sus consecuencias sobre la ecología microbiana intestinal a través de la destrucción y

modificación de la flora, así como la aparición de sobreinfecciones con nuevos gérmenes resistentes contribuyeron a alertar su recuerdo y volvieron a actualizar el análisis de sus teorías.

En los inicios de la segunda mitad del siglo xx se incorpora el término *probiótico*, que en los 80 es aceptado en medicina y en veterinaria^{17,24} y que la FAO define como: «microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidades adecuadas proporcionan beneficios para la salud del huésped²⁷». Con ello se inicia el redescubrimiento de la figura de Metchnikoff, algo que también se destaca desde la perspectiva de la gerontología²⁸.

Prácticamente en los albores del siglo actual, al hilo de lo que ahora conocemos como «microbiota intestinal» se profundiza en muchos de los aspectos por él insinuados. En 2001 Josua Ledergerg (Premio Nobel en 1958) introduce el término *microbioma* aludiendo con ello a la *ecological community of commensal symbiotic, and pathogenic microorganisms* que viven dentro y en el entorno de nuestro cuerpo. Poco después se pone en marcha el ambicioso *Human Microbiome Project (National Institute of Health)* y más recientemente las Naciones Unidas establecen el año 2015 como el año del «microbioma».

Baste lo anterior como homenaje y recordatorio resumido de este primer centenario de la muerte del gran Metchnikoff, una figura a la que alguien ha definido como «el hombre que bebió el cólera y que desató la locura por el yogur»²⁹.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Metchnikoff O. *La vie d'Elie Metchnikoff (1845-1916)*. Paris: Hachette; 1920.
2. Metchnikoff O. *The life of Elias Metchnikoff (1845-1916)*. Boston & New York: Houghton Mifflin Company; 1921. Disponible en: <http://babel.hathitrust.org/cgi/pt>
3. Fresquet Febrer JL. Elie Metchnikoff (1845-1916). Epónimos y biografías médicas. En [historiadelamedicina.org](http://www.historiadelamedicina.org) [consultado Jul 2009]. Disponible en: <http://www.historiadelamedicina.org/metchnikoff.html>
4. Argüelles JC. Los microbios y el premio Nobel de medicina en 1908 (Ehrlich y Metchnikoff). *An Biol.* 2008;30:65-71.
5. Carvaillon JM. The historical milestones in the understanding of leukocyte biology initiated by Elie Metchnikoff. *J Leukoc Biol.* 2011;413-24.
6. Chang ZL. Recent development of the mononuclear phagocyte system: In memory of Metchnikoff and Ehrlich on the 100th anniversary of the 1908 Nobel Prize in physiology or medicine. *Biol Cell.* 2009;101:709-21.
7. Roux E, Metchnikoff E, de L'Oeuvre PE. *Berliner Klinische Wochenschrift.* 1914;71:529-531.
8. Roux E. Discurso-homenaje de jubilación en el Instituto Pasteur (1915). En: Metchnikoff O. *The life of Elias Metchnikoff (1845-1916)*. Boston & New York: Houghton Mifflin Company; 1921. Disponible en: <http://babel.hathitrust.org/cgi/pt>
9. Anónimo. Elie Metchnikoff (Obituary). *Br Med J.* 2016;30-31.
10. Metchnikoff E. *Founders of modern medicine; Pasteur, Koch, Lister.* New York: Walden Publications; 1915.
11. Karnovsky ML. Metchnikoff in Messina: A century of studies on phagocytosis. *N Engl J Med.* 1981;304:1178-80.
12. Metchnikoff E. *Lecture on phagocytosis and immunity.* *Br Med J.* 1891;1:213-7.
13. Metchnikoff E. *Lectures on the comparative pathology of Inflammation delivered at the Pasteur Institute in 1881.* En: Sterling FA, Sterling EH, editores. New York: Dover publications; 1968.
14. Metchnikoff E. *L'Immunité dans les maladies infectieuses.* Paris: Masson; 1901.
15. Metchnikoff E. *Recherches sur le cholera et les vibrions.* *Annales de l'Institut Pasteur;* 1893.
16. Gordon S. Elie Metchnikoff: Father of natural immunity. *Eur J Immunol.* 2008;38:1557-64.
17. Podolsky SH. Metchnikoff and the microbioma. *Lancet.* 2012;380:1810-1.
18. Metchnikoff E, editor. *Bactériothérapie, vaccination, sérothérapie.* Paris: JB Baillière et fils; 1909.
19. Sterns HL, Ferraro KF. The evolution of gerontology education over three decades. *Ann Rev Gerontol Geriatr.* 2009;28:3-12.
20. Martin DJ, Guillen LL. Revisiting gerontology's scrapbook: From Metchnikoff to the spectrum model of aging. *Gerontologist.* 2014;54:51-8.
21. Metchnikoff E. *Études sur le Nature Humaine. Essai de philosophie optimiste.* Paris: Masson; 1903.
22. Shock NW. *The international Association of Gerontology. A Chronicle 1950-1986.* New York: Springer Publishing Company; 1988.
23. Metchnikoff E. *Essais optimistes. Étude sur la vieillesse. La longévité dans la série animale.* Paris: A Maloine; 1907.
24. Mackoviak PA. Recycling Metchnikoff probiotics, the intestinal microbioma and the quest for long life. *Front Public Health* 1:52 doi:10.3389/fpubh.2013.00052
25. Metchnikoff E. "Études sur la flore intestinale" "Putrefaction intestinale". *Annales de l'Institut Pasteur.* 1908;XXII. En: Metchnikoff O. *The life of Elias Metchnikoff (1845-1916)*. Boston & New York: Houghton Mifflin Company; 1921. Disponible en: <http://babel.hathitrust.org/cgi/pt>
26. Metchnikoff E. *Poissons intestinaux et sclérose.* *Annales de l'Institut Pasteur.* 1910;XXIV. En: Metchnikoff O. *The life of Elias Metchnikoff (1845-1916)*. Boston & New York: Houghton Mifflin Company; 1921. Disponible en: <http://babel.hathitrust.org/cgi/pt>
27. World Health Organization. Report of a joint FAO/WHO experts consultation of evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk and live lactic acid bacteria. 2001. Córdoba (Argentina).
28. Howell TH. Metchnikoff and prolongation of life. *Age & Ageing.* 1988;17:420-1.
29. Zeldovich L. The man that drunk cholera and launched the yogurt craze (Ilya Metchnikoff laid foundation for modern probiotics). Disponible en: <http://nautil.us/issue/23/dominos>