

Artículo publicado en una primera versión en la revista de la Secretaría de Ciencia y Tecnología, I + D, Investigación y Desarrollo No. 1, 1995.

CERELA, LA LECHE QUE CURA

Dr. César Lorenzano

Introducción

Hacia 1987, los científicos argentinos del Centro de Referencia de Lactobacilos (CERELA) de Tucumán, descubren una leche bioterapéutica que cura la diarrea infantil, y participan de su hallazgo a la industria lechera, en lo que puede considerarse el mayor transferencia de la ciencia argentina a la sociedad.

Interesante y rigurosa como es, la investigación oculta otra historia tanto o más apasionante, la que muestra el origen -lejano- de su problemática y de su estilo de pensamiento. Al develarla, comprenderemos el poderoso nexo que la une con las grandes realizaciones del pasado, ese que hace de la ciencia no un logro aislado o casual, sino parte de una herencia común, producida por el esfuerzo de sucesivas generaciones de investigadores, que la incrementan y las transmiten a los que vendrán.

Nuestro relato comienza a fines del siglo pasado, cuando un científico -que recibe por ello el premio Nobel en 1908- formula la primera teoría acerca de la inmunidad, desplazada al poco tiempo por una teoría rival al ser -aparentemente- refutada por una experiencia crucial, y que sin embargo, revive y recibe nuevo impulso luego de ser dejada de lado durante cerca de cincuenta años. En el interín, se apreciará cómo las rivalidades entre naciones se transforman en rivalidades científicas, cómo se consideró obsoleta a una teoría todavía fértil, y cómo su desarrollo se produce luego de ser fertilizada por otras corrientes de pensamiento y otras teorías.

Nos adentraremos así en esa filosofía *especial* de la ciencia, que se apoya en la historia de la ciencia, y en el análisis teorías e investigaciones específicas, y nos alejaremos de esa filosofía *general* de la ciencia, para la cual la tarea fundamental de la epistemología consiste -fundamentalmente- en discusiones acerca del método científico.¹

Insertaremos en ella a la ciencia que se practica en nuestro país, en el supuesto de que quizás en estas investigaciones menores de la “ciencia normal”, y no en los episodios universales más notables, se revelan con mayor claridad ciertos aspectos de la actividad científica que son opacados por las sucesivas capas de interpretaciones que cubren a las investigaciones que inauguraron los grandes campos de conocimiento.

La teoría inmunológica celular

Hacia 1883, el zoólogo ruso Elie Metchnikoff, de visita en el laboratorio de su amigo Alexandre Kowalewsky en Messina, Italia, observa una larva viva de estrella de mar -que por su transparencia permite estudiar con el microscopio el comportamiento de un tipo

¹Véase: Stegmüller, Wolfgang. Estructura y dinámica de teorías. Ariel. Barcelona. 1983. Particularmente, su “Introducción”.

de células que se sitúan entre los demás tejidos -células mesenquimatosas-. Inserta entonces en ella una espina de rosa, y tal como lo supone por investigaciones previas, las células mesenquimatosas se movilizan, y la rodean, tendiendo a remover al agresor.

A partir de esta observación inicial -que actúa a la manera de estímulo a la imaginación- formula la que es la primera teoría -el primer paradigma- acerca de la *inmunidad*.² Se llama de esta manera a un fenómeno que intriga desde largo tiempo atrás a la humanidad, por el cual quienes pasan una enfermedad infecciosa, tal como la peste, la viruela, etc. no son atacados cuando ocurre otra epidemia, aunque se expongan reiteradamente al contagio.

Distintos estudiosos de la antigüedad explican el fenómeno de una manera que no es estrictamente científica, puesto que sus hipótesis no son puestas a prueba de manera rigurosa.

Citaremos en primer lugar al médico islámico Rhazes, quien en el siglo X plantea que la viruela es debida a un exceso del humor sanguíneo, y su posterior fermentación -en un todo de acuerdo con la teoría hipocrático-galénica de la enfermedad-. La curación, entonces, se debe a su eliminación en el curso de la enfermedad; al no haber ya exceso, tampoco existe la posibilidad de volver a contraerla.

Posteriormente, Girolamo Fracastoro, un médico italiano del siglo XVI, atribuye todas las enfermedades a la acción de pequeños gérmenes (seminaria) que se propagan de persona a persona; cada uno de ellos con una afinidad específica para un órgano y un humor determinado, y por lo tanto capaz de provocar una enfermedad distinta. En este contexto que anticipa a la teoría infecciosa de las enfermedades, la inmunidad frente a la viruela se explica porque el germen purga del organismo -eliminándolo- un humor específico necesario para el desarrollo del germen causal.

Pasteur -quien en 1880 obtiene la *inmunidad artificial* contra el cólera de los pollos vacunándolo con bacterias atenuadas-, piensa que su acción se debe a que los microbios inyectados consumen un factor específico, inhibiendo la multiplicación de los microbios que invaden posteriormente el organismo. Se trata un mecanismo similar al que ocurre en el cultivo artificial de bacterias, que luego de multiplicarse dejan de hacerlo, porque consumen los factores necesarios para su reproducción. Como es obvio, la explicación coincide con la Fracastoro. Pronto se demuestra que se provoca inmunidad con bacterias muertas, e incluso con líquidos obtenidos de cultivos de difteria o tétanos que se encuentran libre de microorganismos, por lo que no se debe al consumo de elementos por los microbios. Contrariamente a las explicaciones anteriores, la de Pasteur, aunque equivocada, se apoya en el cuerpo científico de la recientemente inaugurada microbiología, y no en especulaciones razonables, pero sin fundamento empírico.³

²Metchnicoff, Elie. 1884. "Una enfermedad en Daphnia causada por una levadura. Una contribución a la teoría de los fagocitos como agentes que atacan a los organismos que causan enfermedades". En: *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie für Klinische Medizin* 96:177-195.

³Véase: Rhazes. "A Treatise on Small-Pox an Measles". Trad. de W.A. Greenhil. Sydenham Soc. London. 1848.

Fracastoro, Girolamo. "De contagione et contagiosis morbis et eorum curatione" (1546). Trad. W.C. Wright. Putnam. New York. 1930.

Pasteur, L. "Sur les maladies virulentes et en particulier sur la maladie appelée vulgairement cholera des poules". En: *Comp. Rend. Acad. Sci.* 90. (1880) 239-248.

Metchnicoff formula a partir de su descubrimiento la primera teoría científica de la inmunidad, cuyo advenimiento fue preparado por las concepciones de Pasteur acerca de el carácter microbiano de las enfermedades infecciosas, y por sus propias investigaciones como zoólogo. Pudo reinterpretar así el hecho ya conocido de que en tejidos fijados y teñidos para su estudio, se observa la presencia de *microbios* en el interior de células mesenquimatosas. Dado que la preparación de los tejidos detiene un instante en el tiempo -como en una fotografía-, deduciéndose luego toda una secuencia, se interpreta que los microbios invaden las células del organismo. Incluso se conoce que los glóbulos blancos de la sangre -neutrófilos- engloban a los microbios, pero ésto tampoco es visto como un mecanismo de defensa activo e independiente del resto del organismo, ya que el horizonte teórico de la época lo impide.

La conclusión de Metchnicoff es radicalmente distinta. Cuando ve las células mesenquimatosas de las larvas agrupándose alrededor de la astilla, piensa que contrariamente a lo supuesto, en esos preparados no se observa una invasión de las células por los microbios, sino que éstas los engloban y posteriormente los digieren, interviniendo activamente en la defensa del organismo.

Inmediatamente diseña un experimento para comprobarlo, tomando *Daphnia* infectadas con hongos (water fleas) del acuario de su amigo. Observa entonces que esas células móviles del mesénquima que anteriormente rodearon la espina -y las células blancas de la sangre-, los ingieren en su forma desarrollada y como esporas. Dado el pequeño tamaño del *Daphnia* y a su transparencia, observa por horas al microscopio, hasta que todo el proceso termina, corroborando su presunción. Posteriormente, experimenta con bacilos de ántrax en ranas y conejos, constatando idéntico comportamiento de los macrófagos y de los leucocitos tanto en animales vivos, como en el tubo de ensayo.

Es necesario, para comprender la racionalidad de la conclusión de Metchnicoff, retrotraernos a cuando investiga las conexiones entre las distintas especies de invertebrados buscando similitudes en sus etapas embrionarias. Se trata de estudios de embriología comparada comparables a los emprendidos con los vertebrados, y que toman apoyo en las teorías de Darwin, con la hipótesis de que así se revelan las vinculaciones que las especies actuales mantienen con formas anteriores de vida.

Lo hace no tanto para comprobar cómo “la ontogénesis recapitula la filogénesis”⁴, o para decirlo en otros términos, cómo el organismo individual sintetiza en su desarrollo las distintas etapas que la especie experimenta en su evolución -una discusión con entera vigencia en esa época-, ni para corroborar las hipótesis darwineanas, de las que tiene una cierta independencia, sino cómo el organismo muestra y conserva elementos provenientes de especies anteriores en la evolución, de una manera no coordinada ni integrada. (Recordemos que la ciencia de la época, como veremos más adelante, tiende a pensar que el desarrollo es armónico e integrado).

Emprende para ello una larga investigación acerca del desarrollo embrionario a partir de las capas primarias -un logro científico que reduce la diversidad de los tejidos a los cambios en tres capas originarias y elementales-. Específicamente, busca identificar en

⁴La expresión pertenece a Ernst Haeckel, quien piensa que en la historia del desarrollo individual, se repite la historia de sus especies con sólo algunas pequeñas limitaciones. Metchnicoff sostiene que esto es fantástico, y que contra la opinión de von Baer, no cree que exista en el desarrollo individual la expresión de un “plan general” al que se someten tanto las especies como los individuos.

los invertebrados a la capa media -mesodermo- primeramente comparando la *forma* que adopta y su histología, sin llevar a conclusiones válidas. Decide entonces estudiar su *función*, pensando que en aquellas especies en las que cumple funciones semejantes, tienen más posibilidades de compartir una línea evolutiva. Lo que se mantiene a lo largo de la evolución, en esta hipótesis, no es tanto la forma sino la *función*.

Si ahora trazamos una línea que va desde sus intereses como zoólogo hasta su hipótesis fundamental, encontramos un claro pasaje desde el rol digestivo de las células mesenquimáticas de las esponjas, a pensar que digieren a sustancias extrañas cuando las vio rodeando la astilla, y que en el ser humano tienen una función similar, que llama *fagocitosis*. Cuando los microorganismos invaden el organismo, las células del mesénquima literalmente engloban y los comen -*fagocitan*-, protegiendo al organismo.

Eso es posible, porque de acuerdo a Metchnikoff, las funciones se conservan en la evolución de las especies, y por consiguiente, los fagocitos son un centro de actividad independiente, y el organismo la unión contradictoria de diferentes funciones que provienen de especies anteriores.

El paso siguiente, enteramente natural, es dado por Metchnikoff con la audacia de los que proponen las nuevas concepciones de la ciencia: sugiere que la *inmunidad* es simplemente el resultado de la actividad fagocitaria de las células; por este motivo, su teoría de la inmunidad, la primera de índole científica, se conoce como la teoría *celular* de la inmunidad.⁵

El organismo -según Metchnikoff- se defiende de los desequilibrios al que lo someten los microorganismos y los distintos tóxicos, algunos incorporados con los alimentos, otros producidos por los mismos microorganismos, mediante la acción, fundamentalmente *fagocitosis*, de unas células especiales, los fagocitos. El proceso inflamatorio -con sus signos y síntomas de dolor, calor, rubor, edema-, que es considerado dañino, una especie de enfermedad, es visto por Metchnikoff como parte de la respuesta normal, defensiva del organismo frente a la agresión, originada en el tejido mesenquimatoso; en este contexto, la inmunidad es mirada como una inflamación generalizada.

La teoría de Metchnikoff implica una ruptura audaz con respecto a lo que se piensa en aquellos días sobre el funcionamiento del organismo, puesto que se acepta que lo hace en bloque, como un conjunto. El sentido de la armonía en las cosas -todavía continuación del pensamiento griego- no deja lugar para pensar en que un solo sector del organismo -de sus células- tenga como función su defensa, sin que intervenga en ello el resto. Incluso la idea de defensa como un proceso *activo* es ajeno al pensamiento tradicional, al punto que el gran anatómo-patólogo Rudolf Virchow -fundador de la medicina fisiopatológica moderna- expresa en esos días que “nosotros no vemos a los corpúsculos del pus como extranjeros que no poseen pasaporte a quienes los gendarmes llevan más allá de la frontera a”.⁶

⁵Véase: Metchnikoff, Elie. *I.I. Metchnikoff, Academic Collection of Works*. Moscú. 1953.

Metchnikoff, E. *Innunity in Infective Diseases*. Johnson Reprint Corp. 1968.

Beredka, E. *The Story of an Idea: E. Metchnikoff Work*. Bend, Oreg. Maverick. 1979.

⁶Rather, L.J. *Addison and the White Corpuscles: An Aspect of Nineteenth-Century Biology*. Wellcome Instituto of the History of Medicine. London. 1972. p. 145.

Por el contrario, Metchnikoff tiende a pensar en términos de disarmonía, que comprende la existente entre el hombre y la naturaleza, entre los hombres, e incluso dentro del mismo ser humano, al que los microorganismos intestinales dañan con sus toxinas. Incluso el comprobar la persistencia en los distintos tejidos -y fundamentalmente, de su mesénquima- de funciones que provienen de etapas anteriores del desarrollo de las especies, lo lleva a decir que “hablando de manera figurada, el hombre lleva en su interior a un animal inferior entero”⁷.

La “lucha por la existencia” como motor de la evolución en la teoría de Darwin, tiende a interpretarse como lucha de individuos dentro de una especie, que selecciona a los mejores. Metchnikoff piensa que lo central es la lucha entre las especies y entre éstas y el medio. Durante una primera etapa de su vida, Metchnikoff es sumamente pesimista con respecto al porvenir biológico del hombre, demasiado complejo para competir con especies inferiores, y al que la lucha por la existencia lleva a seleccionar a los individuos más prácticos, y no a los mejores. Incluso encuentra que la relación entre las “primitivas” células mesenquimáticas y otros elementos más “nobles” como las células musculares y nerviosas es disarmónica -y adelantando nociones que posteriormente se llamarían autoinmunidad-, causan su autodestrucción, en un proceso que lleva a la senilidad. Parte de una lucha entre las especies se libra ahora, según Metchnikoff, en el interior del organismo humano.

El descubrimiento de la capacidad de los fagocitos para ayudar al hombre, le hacen rever su pesimismo originario. Por primera vez, la disarmonía contribuye a la supervivencia del hombre.

Su intuición acerca de la inmunidad que adquieren los seres vivos en contacto con microorganismos y tóxicos, corroborada experimentalmente, no se agota en ese hallazgo, pese a su importancia. Como sucede con las verdaderas teorías científicas, se revela sumamente fértil, y origina numerosas investigaciones que la continúan, explorando las distintas facetas en las que la acción celular da lugar a fenómenos inmunológicos, expandiendo el núcleo inicial de hallazgos. En artículos posteriores sugiere que el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea juegan un papel en la inmunidad -como lo pensamos actualmente-.

Con todo, tuvo algunas dificultades para que se la acepte plenamente. Los cuestionamientos rozan lo extracientífico. Tienen que ver con el conflicto entre nacionalidades, y la circunstancia de que Metchnikoff es zoólogo y no médico. Un contemporáneo suyo, Luis Pasteur, ya había sufrido por la oposición de las corporaciones profesionales. En algún momento, no interesa la importancia de sus descubrimientos, sino que sea químico, en vez de un profesional de la medicina.

Metchnikoff, que es ruso de nacimiento, realiza sus descubrimientos en Messina, Italia, utilizando en su teoría de la inmunidad nociones desarrolladas por el científico francés,

La noción de “defensa contra el enemigo” es una metáfora teleológica perteneciente al pensamiento romántico, que los científicos desaprobaban.

Tauber, A.I., Chernyak, L. *From Metaphor to Theory. Metchnikoff and the Origin of Immunology*. Oxford University Press. New York. 1991.

⁷Metchnikoff, E. “Ocherk Vozzreniya na Chelovescheskuju Prirodu” En: *Vestnik Eropy*, 4. 1877. Reimpreso en *Sorok Let Iskania*. pp. 114.

Luis Pasteur, quien tanto insiste en el papel central de los microbios en las infecciones. La coincidencia de intereses entre ambos científicos hacen que Pasteur invite a Metchnikoff a trabajar en su Instituto en París, donde continúa su carrera, luego de que se hace insoportable su presencia en Instituto Bacteriológico de Odessa, debido a la falta de un título médico, conflictos con su staff clínico, y con la sociedad médica local. Para ellos y para la prensa conservadora es demasiado que sus teorías se entrometan con el quehacer médico, o que exprese opiniones socialmente avanzadas, como las que mujeres tienen iguales derechos educativos que los hombres, o que apoye a estudiantes rebeldes polacos o judíos -hecho registrado en un expediente del Kremlin-. Es acusado falsamente de la muerte por antrax de animales recientemente vacunados, y obligado al exilio. Su laboratorio en París -llega a ser subdirector y Jefe de Servicio del Instituto Pasteur- es visitado por artistas, músicos, filósofos, estudiosos, políticos y estudiantes de todos lados, que admiran al hombre vital, generoso y cálido, cuyas maneras contrastan con las severas de Robert Koch, o las aristocráticas de Pasteur. Muere a los 71 años, en 1916, héroe de Francia, sin renunciar a su ciudadanía rusa.

La suerte de la teoría está ligada, impensadamente, a estas circunstancias, que no debieran pesar a la hora de su evaluación. Pues entra a jugar en el tablero de los conflictos franco-alemanes, que tiene su máxima expresión con la guerra de 1870. Aunque recibe el apoyo de los científicos de los países que simpatizan con Francia, es fríamente recibida por los alemanes, que prácticamente diseñan sus políticas científicas con el expreso propósito de superar a la ciencia francesa, y en particular a Pasteur, al que declaran persona no grata... poco tiempo después de que éste rechaza un diploma de honor por estar firmado por el Káiser.

La rivalidad entre estos dos países, que cierra los caminos para una cooperación entre sus científicos, no es sin embargo totalmente negativa, pues fuerza a los alemanes a proponer a los pocos años una teoría antagónica, por la que se sostiene que la inmunidad se debe no a las células, como lo dice Metchnikoff, sino a la sangre, más precisamente, al suero, que es el líquido que queda si le quita a la sangre todas sus células. Es llamada teoría *humoral* de la inmunidad, pues la sangre -y el suero- se considera un *humor*. Curiosamente, refuerza la creencia popular -y mantenida todavía en esos años por algunos científicos- en la teoría humoral de las enfermedades que se inicia con Hipócrates, y que la medicina moderna fundada a mediados de siglo pasado deja atrás rápidamente.

Teniendo esta hipótesis *in mente*, se diseña un experimento que demuestra que el suero sanguíneo puede destruir microbios, sin que exista fagocitosis de ningún tipo puesto que carece de células. En base a él, consideran refutada a la teoría de Metchnikoff. La rivalidad hacia la ciencia francesa, y hacia quien, como Pasteur, no es médico, impide ver que lo refutado es que la inmunidad fuera *únicamente* celular. No se toma en cuenta la posibilidad que el proceso inmunitario sea tanto humoral como celular, como se considera actualmente.⁸

⁸Fue considerada durante casi un siglo una experiencia crucial que refutaba a la teoría celular, y corroboraba a la teoría humoral de la inmunidad. El autor que inicia la teoría humoral de las infecciones, fue George H. F. Nuttall. Nacido en San Francisco, Nuttall obtiene su doctorado en Göttingen bajo la guía de Carl Flüggé, y luego de investigar en la Universidad Johns Hopkins, regresa a Europa para entrenarse en el Instituto de Higiene de la Universidad de Berlín, para pasar a desempeñarse como investigador en la Universidad de Cambridge, Inglaterra. En sus trabajos, demuestra que si bien los glóbulos blancos fagocitan a los microbios, pero que la mayoría degeneraban en la sangre, sin que intervinieran los fagocitos. Preparaba el camino para que la fagocitosis fuera considerada un mecanismo *local* de defensa,

Quizás el pensar que las células buscan y matan a los microbios es demasiado avanzada para una época en que incluso la teoría microbiana no está todavía consolidada. El eminente bacteriólogo Robert Koch -iniciador poco después de la una completa teoría infecciosa de las enfermedades con su descubrimiento del origen bacteriano de la tuberculosis-, piensa que los fagocitos incluso dañan al organismo diseminando la enfermedad.

La teoría inmunitaria *humoral* completa -que no vamos a desarrollar en este escrito- es brillante y simple. Bajo su inspiración teórica se descubren reacciones sanguíneas para el correcto diagnóstico de numerosas enfermedades infecciosas -tales como la sífilis, la tifoidea, la brucelosis, etc., así como para prevenir o tratar otras -el tétanos, la difteria, etc.- inyectando a los pacientes con suero de animales que habían padecido estas afecciones, y desarrollado inmunidad contra ellas. Es un conjunto de éxitos resonantes que vuelca a la comunidad científica a investigar dentro de sus marcos conceptuales.⁹

Cuando Metchnikoff recibe el premio Nobel -junto con Paul Ehrlich, el creador de la teoría humoral-, su teoría es poco más que un recuerdo histórico. El hallazgo de la fagocitosis se mantiene -indiscutida- como una conquista permanente, pero en la comunidad científica ya nadie continúa investigando el fenómeno de la inmunidad desde el punto de vista de la defensa de organismo por sus células. Deja de ser un *paradigma*, un ejemplo de investigaciones a seguir, para ser considerada solo parte de los mecanismos *locales* de defensa del organismo, y no de su defensa -inmunidad- *general*.

La derrota de esta gran teoría no es permanente.

Hacia los años sesentas, luego de un olvido que llevaba casi seis décadas, recobra nueva vida con el descubrimiento del papel en la inmunidad de los *linfocitos*, otras de las células que se encuentran en la sangre y en los tejidos. (cita)

En la actualidad, ninguna de las investigaciones sobre la inmunidad en el vasto y crucial abanico de problemas que abarca desde el transplante de órganos hasta el SIDA, pueden prescindir de aspectos que se originan en la teoría celular de Metchnikoff.

Los bacilos lácticos, una especie microbiana aliada

¿Qué tienen que ver las investigaciones del grupo de científicos argentinos del Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA) de Tucumán, descubridor de la leche fermentada con bacilos lácticos para tratar la diarrea infantil, con las teorías de Metchnikoff? ¿Porqué nos hemos permitido este breve recordatorio histórico?

Porque la preparación de una leche con bacilos lácticos para curar la diarrea infantil, como la que proponen, es impensable sin una teoría de la inmunidad que sostenga que el organismo se defiende de las agresiones microbianas mediante la acción de sus células.

pero no una teoría importante sobre la inmunidad, que es un mecanismo *general*. Véase: Nuttall, G.H.F. 1888. "Experimente über die bacterienfeindlichen Einflüsse der hierischen Körpers". En: *Zeitschrift für Infektionskrankheiten*. 4:353-394.

⁹Silberstein, A.M. 1979. "Cellular versus humoral immunity; determinants and consequences of an epic 19th century battle". En: *Cellular Immunology*. 48:208-221.

No sólo las que habitan sus tejidos o la sangre, como las células mesenquimatosas, sino también la de aquellas células que lo toman como su lugar habitual de residencia. Su flora intestinal, por ejemplo, corregida a estos fines curativos por la acción deliberada de los científicos.

Más aún. La continuación con otros trabajos de Metchnikoff es directa. La idea de que la salud -la inmunidad- del organismo humano depende -entre otros factores- de la presencia de bacilos lácticos en el intestino le pertenece por completo.

En efecto. Metchnikoff, quien usa ampliamente las teorías evolucionistas de Darwin en sus propias concepciones, toma la fagocitosis como un caso más de lucha entre especies celulares, en este caso entre células del organismo y células o elementos extraños al organismo. Piensa, en este sentido, que la flora intestinal, formada por especies extrañas al cuerpo humano -que, recordemos, nace sin ninguna tipo de flora en su intestino, y la va adquiriendo de a poco con la alimentación- lo perjudica de distintas maneras, una de ellas por el mal funcionamiento digestivo general, o produciendo sustancias tóxicas.¹⁰

Por este motivo, propone reemplazar la flora intestinal con microorganismos beneficiosos, como los lácticos, a los que considera los primeros y más naturales habitantes del intestino, puesto que los adquiere en el mismo momento del parto, al pasar por el tracto vaginal -que posee bacilos lácticos al igual que otras cavidades externas del organismo como la boca-, y continúa adquiriéndolos con la lactancia. Mientras ésta dura, forman el 90 % de su flora intestinal, situación que cambia cuando se produce el destete y la introducción de otros alimentos.¹¹

Como los bacilos lácticos se encuentran muy abundantemente en el yoghurt, más aún, son los que transforman la leche común en yoghurt, Metchnikoff propone su consumo como medio para tener una flora aliada en el intestino, que luche por nosotros, por nuestra salud y nuestro bienestar. Esta idea de Metchnikoff es asimismo olvidada por la comunidad científica -junto con la teoría celular de la inmunología-, y dejada al saber popular, y a algunos grupos aislados de investigadores que continúan trabajando alrededor de las propiedades terapéuticas del yoghurt.

La ecología microbiana

La reinstalación de estos conceptos en la escena científica tuvo que esperar hasta casi los años setentas, cuando vuelve a inspirar nuevas investigaciones. Es probable para que ocurriera tuviera que cambiar el sentir general de la época, Comienza a valorizarse las nociones de equilibrio biológico entre las especies por sobre su explotación irrestricta, y a buscarse medios terapéuticos más armónicos biológicamente, producto de la instalación en la conciencia colectiva de los conceptos provenientes de una disciplina ascendente, la ecología.

¹⁰Las toxinas pueden provenir directamente de microorganismos que infectan al organismo, como el estafilococo dorado, Shigella, etc. causando los clásicos malestares generales, temperatura, etc. que acompañan a las infecciones intestinales. O pueden ser producidas por la misma flora a partir de los alimentos. Uno de los casos más preocupantes es la formación de sustancias que favorecen el desarrollo de cáncer a partir de los nitritos y nitratos que contienen los embutidos y jamones, y que son usados sobre todo para que tengan su color rojo característico, agradable a la vista.

¹¹Las cavidades externas pobladas con bacilos lácticos poseen una inmunidad natural frente a las agresiones, sobretodo microbianas. En el intestino, destruyen los gérmenes y toxinas patógenas que ingresan por medio de alimentos contaminados.

No es casual que sea la escuela francesa la que revive esta faceta del pensamiento de Metchnikoff, cuando se inaugura en 1969 el Laboratoire de Ecologie Microbienne en París, bajo la dirección del Dr. Pierre Raibaud y la importante labor del Dr. Robert Decluzeau. Precisamente allí realiza su posgrado el Dr. Guillermo Oliver -el investigador del CERELA que descubre las propiedades antidiarreicas de la leche fermentada con bacilos lácticos-, especializándose en ecología del aparato digestivo.

La noción de ecología como convivencia armónica de las distintas especies, adaptadas a su nicho natural, que estamos tan acostumbrados a pensar para las grandes especies -mamíferos, aves, reptiles, plantas, etc.-, también debía ser pensada con respecto a los microorganismos, y particularmente en lo que hace a su relación con nosotros, los seres humanos. Nos es tan vital -o más- que la relación con las grandes especies.

Es esta noción de ecología microbiana intestinal, continuación de las nociones de Metchnikoff, la que permite pensar en una leche que cure a las infecciones intestinales mediante el establecimiento de una flora intestinal en la que predominen los lactobacilos.

El origen de la investigación

Todos los años, cinco millones de niños en el mundo padecen diarrea infantil. En nuestro país, más concretamente en Tucumán, durante el verano alcanza una mortandad de 20 por mil anual, por lo que pasó a ser la segunda causa de muerte en la niñez.

Hacia 1985, los médicos del Hospital de Niños de Tucumán se contactan con los Drs. Guillermo Oliver y Ruiz Olgado, del Centro de Referencia de Lactobacilos -CERELA- del CONICET, para ver si existía -dentro su arsenal teórico-práctico, algún remedio para esta situación.¹²

El problema planteado es que los tratamientos habituales de la diarrea infantil -que consisten en suspender la alimentación, introducir una dieta líquida abundante para poner en reposo el intestino y evitar la deshidratación, antidiarreicos y antibióticos-, si bien a grandes rasgos son satisfactorios, presenta el problema de que en los niños desnutridos -los más gravemente afectados por la diarrea- al suspenderse la alimentación se contribuye a agravar su condición general, caracterizada ya por bajas defensas, y por ende a propiciar la misma diarrea que se intenta curar, y otras complicaciones adicionales.

La pregunta que los médicos del Hospital de Niños trasladan a los investigadores del CONICET era la siguiente: ¿Es posible alimentar a los niños, y simultáneamente curarlos? No es una pregunta retórica. En su respuesta se juega el control de la alta mortalidad en los niños desnutridos con diarrea.¹³

¹²El equipo médico estaba constituido por los Dres. Miguel Leguizamón, Luis Cimarosti, Héctor Salas, Rubén Cardozo, Juan Villalonga y Lorenzo Marcos.

¹³Esta es una reconstrucción del problema que origina la investigación, y que no se encuentra explicitado en los artículos de los científicos tucumanos.

Las distintas leches modificadas para la alimentación de los lactantes no cumplen con el requisito de poder ser empleadas en plena crisis diarreaica.

Los investigadores del CERELA saben, cuando les plantean la cuestión, que si se administra a ratones recién nacidos, que no tienen todavía microorganismos en su intestino, un cultivo de *Shigella*, habitual causante de diarreas agudas, se produce la muerte casi instantánea. Si en vez de dar un cultivo de *Shigella*, se administra uno de éste y al mismo tiempo uno de *Scherichia Coli*, un habitante natural del intestino, el ratón sigue con vida, pues el *Scherichia* compite ecológicamente con la *shigella* y digiere las peligrosas toxinas que segrega.

Se conoce desde hace un tiempo, por la acción del yogourt, las propiedades digestivas y normalizadoras de la función intestinal que poseen los bacilos lácticos. En estas circunstancias, es enteramente natural que se piense en tratar a los niños con diarrea mediante su administración. De ahí a la leche bioterapéutica hay un solo paso.¹⁴

La idea central del Dr. Oliver, sumamente sencilla pero revolucionaria, consiste en proponer la normalización ecológica de la flora intestinal, alterada en los niños con diarrea mediante la implantación en su intestino de bacilos lácticos de un cierto tipo. Se trata de una continuación de las investigaciones que desarrolló Metchnikoff, quien tanto insiste en que nuestra relación con células y especies microscópicas -entre las que presta especial atención a los lactobacilos- es una cuestión central para nuestra adaptación como especie biológica.¹⁵

Una de las experiencias que antecedieron a la hipótesis central es la que demuestra la tolerancia a la infección intestinal de ratones recién nacidos, dándoles previamente un cultivo con lactobacilos del yogurt. Se comprueba entonces que tiene igual poder preventivo que el *Scherichia coli*, lo que permite pasar desde la protección con *Scherichia coli* de los ratones infectados con *Shigella*, a la protección por lactobacilos específicos que caracteriza a la leche bioterapéutica.¹⁶

Para comprender la racionalidad que guía a estos pasos, es necesario percibir que las investigaciones originales dentro de un campo de conocimiento abierto por una teoría, consiste centralmente en variaciones de ejemplos -modelos- generados anteriormente, hasta cubrir toda la gama de posibilidades.

¹⁴Véase: *Bioterapia de leche fermentada*. CERELA. Publicaciones científicas. 1986-1994. San Miguel de Tucumán. Colección de las publicaciones del grupo de investigadores del CERELA.

¹⁵En la jerga epistemológica, diríamos que las hipótesis que intervienen en el diseño experimental clínico que se lleva a cabo en el Hospital de Pediatría de Tucumán, y que investiga el Dr. Oliver son las siguientes:

1. “Es posible restablecer el equilibrio ecológico de la flora intestinal mediante la administración de bacilos lácticos”
2. “Una vez restablecido el equilibrio, la diarrea cura”.

Por supuesto, era necesaria una hipótesis previa para poder formularlas. Es la que dice:

“La diarrea del infante es provocada por una alteración de la flora intestinal, con predominio de gérmenes patógenos”.

Esta hipótesis presupuesta no era preciso corroborarla, pues era parte del conocimiento médico aceptado.

¹⁶Hitchins, S., Well, P., McDonough, F and Wong M. (1985) “Amelioration of the adverse effect of a gastrointestinal challenge with *Salmonella enteritidis* on weanling rats with yoghurt diet. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 41, 92-100.

Son múltiples los mecanismos por medio de los cuales los bacilos lácticos eliminan a los gérmenes que provocan la diarrea.

Por un lado, al ser los bacilos lácticos los primeros y más naturales habitantes del intestino, se explica que se multipliquen fácilmente en éste, su nicho ecológico, desplazando a especies que han llegado más recientemente, como los microorganismos que causan de la diarrea. En ese sentido, actúan por competencia biológica, inhibiendo su desarrollo o directamente eliminándolos conjuntamente con sus toxinas.¹⁷

Además, poseen además otras capacidades que ayudan a erradicarlos, tales como la de producir peróxido de hidrógeno (agua oxigenada) que los combate de otra forma, o de acidificar el medio, que se vuelve de esta manera desfavorable para su desarrollo, así como estimular diversos mecanismos de inmunidad local o general.¹⁸

En la curación de la diarrea por este medio no se utilizan antibióticos. Es más, se desaconseja su uso, pues alteran fundamentalmente la flora intestinal, barriendo con los microbios, sí, pero también con los microorganismos favorables. En este sentido, pudieran provocar diarreas crónicas.

La leche bioterapéutica

A fin de preparar una leche enriquecida con bacilos lácticos, se seleccionan dos cepas de microorganismos, el *Lactobacillus acidophilus* y el *Lactobacillus casei*, que forman parte de la flora intestinal humana, y que fueron aisladas de la materia fecal de niños sanos. Ambas cepas tienen propiedades antibacterianas, con actividad inhibitoria importante.¹⁹

Mientras que los bacilos del yoghurt están sólo de tránsito por el intestino, desapareciendo cuando se suspende su ingesta, estos bacilos permanecen y se reproducen en él, es decir, se implantan, colonizando de manera permanente una vez administrados. Además, el que pertenezcan a un niño sano, aumenta las probabilidades de permanecer en el intestino de quienes los toman, y de ejercer así su probada acción moderadora sobre otros microorganismos.

¹⁷ Al nacer el organismo está libre de gérmenes y rápidamente empieza a "contaminarse". Todas las cavidades externas del ser humano -la boca, la vagina- tienen bacterias lácticas que intervienen en los mecanismos de inmunidad local, por lo que a partir del mismo parto, mientras pasa por el tracto vaginal, el bebé empieza a adquirirlos, lo que continúa con la lactancia. En un primer período constituyen el 90% de su flora, que cambia en el destete por la incorporación de las bacterias propias de los alimentos, con las que se establece un equilibrio que, en principio, no se modifica en el resto de la vida. Esa flora microbiana natural es la que inhibirá a los gérmenes patógenos que eventualmente pueden ingresar a los intestinos por medio de alimentos contaminados.

¹⁸ Podríamos mencionar los anticuerpos segregados por el intestino (S-IgA, inmunoglobulinas S, o el aumento de la capacidad de fagocitosis por los linfocitos o monocitos locales luego de administrar lactobacilos por vía oral.

Véase: Perdigon, Gabriela; Alvarez, Susana; Médici, Marta and Pesce de Ruiz Holgado, Aida. "Influence of the Use of *Lactobacillus casei* as an Oral Adjuvant on the Levels of Secretory Immunoglobulin A During an Infection with *Salmonella typhimurium*". En: *Food and Agricultural Immunology* (1993) 5. 27-37.

¹⁹ Véase:

Perdigón, G.; Nader de Macías, M.E.; Alvarez, S. Médici, M.; Oliver, G. Pesce de Holgado, A.A. "Actividad inmuno-potenciadora de bacterias lácticas administradas por vía oral". En: *Medicina*, Vol. 46. pp. 751-754. 1986.

A continuación, se prepara un concentrado de los lactobacilos casei y acidophilus que envían al lactario del hospital para su incorporación a la leche pasteurizada que toman los pequeños pacientes.

Los resultados del tratamiento

Hasta diciembre de 1987, el cultivo concentrado, al que se llama en un principio *Cerela*, al igual que el Instituto, se administra en la dosis de una cucharadita por mamadera a cada uno de los 137 niños desnutridos, algunos -un tercio- muy severamente, con diarrea. La edad de los niños oscila entre los tres meses y los cinco años.

Existe un grupo testigo de 33 niños con iguales características a los que se les administró la leche, que son tratados a la manera habitual, con antibióticos intestinales.

En 133 de los niños tratados con leche fermentada con bacilos lácticos - el 97 por ciento- las deposiciones se normalizan al cabo de 3 días y medio. Los del grupo testigo lo hacen en 7 días.

Otro grupo de 21 niños tratados con leche *Cerela* presentan una dificultad adicional, pues no se trata de la diarrea de un niño desnutrido, como la del anterior, sino que se trata de niños que curan por medios habituales de sus diarreas, vuelven a presentarla apenas intentan alimentarse normalmente. Estos niños también normalizan su intestino - todos ellos- en cinco días con el suministro de la leche.

El tratamiento, reiteramos, es revolucionario. No se basa en antibióticos, ni en las sales de hidratación oral, aunque no es incompatible con ésta última.

Obtienen, sin embargo, índices de curaciones semejantes o ligeramente superiores a los logrados con antibióticos, pero en la mitad de tiempo. Consiguen curar además aquellos que quedan con diarrea crónica luego de un episodio agudo, e incluso a los que tienen intolerancia a los azúcares -lactosa- de la leche común. Las numerosas experiencias realizadas desde entonces tienden a confirmar las cifras de curaciones de la primera prueba clínica.

Su administración a recién nacidos propicia la formación temprana de una flora intestinal favorable, que induce a una mejor ganancia de peso por parte del infante, favorece una mejor digestión de los alimentos y de la leche en particular, aumenta su resistencia a las infecciones intestinales y a la inmunidad general.

Contrariamente a lo que se puede pensar, esta leche no tiene contraindicaciones, no constipa y se la puede tomar de manera cotidiana.

Más allá de lo estrictamente metodológico, haremos notar que en el descubrimiento de la leche *Cerela* se encarnan -como veremos- una de las más importantes teorías inmunológicas del pasado y un sentido ecologista, respetuoso de la naturaleza, con los impulsos solidarios de una ciencia comprometida con su medio.

Aúna a la audacia de una concepción anclada en la mejor tradición científica, la importancia de los problemas sociales y de sanidad que encara, y la transferencia de conocimiento entre la comunidad científica y el sistema productivo argentino. Se

constituye de esta manera en un inmejorable ejemplo de las íntimas relaciones que se establecen entre la ciencia básica y aplicada a la que no puede permanecer ajena la reflexión epistemológica.

Probiótica, una nueva rama del conocimiento

Los científicos de Tucumán, en posesión de una sólida teoría inmunológica, logran una leche con propiedades alimenticias y curativas que es pionera en el mundo. La precede únicamente una leche fermentada finlandesa, obtenida por el Dr. Salminen a partir de una bacteria parecida, en colaboración con los doctores Golding y Gorbach, de la Universidad de Tufts, en Estados Unidos.

El descubrimiento es parte de una nueva rama del conocimiento denominada *probiótica*, la que se propone preparar alimentos con gérmenes vivos para mejorar la salud humana y animal.

La simple noción de incorporar a nuestro organismo especies microscópicas que velen por nuestra salud, a la manera de animales domésticos que realizan tareas que nos son esenciales, roza el universo de la utopía, la ciencia ficción que pensaron anticipadores del futuro ya sea desde la literatura como Julio Verne, o desde la ciencia como Metchnikoff.

Los diferentes bacilos lácticos no sólo contribuyen a preparar alimentos con distintos grados de transformación de las materias primas, como lo hace con el pan, los lácteos, los embutidos, el vino, las aceitunas, los pickles, etc. sino que al mismo tiempo hacen más agradables sus sabores y mejoran su digestibilidad.

Pero hay más. Si este fuera todo el efecto, sería simplemente culinario. La probiótica busca algo más que alimentos agradables al paladar o de fácil digestión.

Habíamos mencionado el equilibrio biológico en la flora intestinal que logra la leche Cerela, con sus consecuencias de curación y prevención de infecciones intestinales.

Debemos agregar otras acciones benéficas de los bacilos lácticos, acerca de las cuales se realizaron impecables investigaciones en distintos centros de Europa y Estados Unidos.

Son ellas la capacidad aumentar la síntesis de las vitaminas del complejo B, el estímulo a distintos aspectos de la respuesta inmunológica -defensiva- del organismo frente a las agresiones, algunas evidencias que sugieren una acción destinada a reducir los niveles de colesterol, la capacidad para eliminar gérmenes nocivos, y toxinas microbianas y probablemente de alimentos, y el lograr el retroceso de algunos tumores implantados artificialmente en animales de experimentación.

Aunque muchas de estas acciones se demuestran mediante la inyección intraperitoneal de lactobacilos -sobre todo *acidophylus* y *casei*- en animales de experimentación, posiblemente unos de los méritos científicos de los investigadores del CERELA de Tucumán sea demostrar que una acción similar tiene lugar si en vez de inyectarse, los lactobacilos se administran por vía oral, justificando así su incorporación a los

alimentos. Contribuyen de esta manera a asentar las bases experimentales de la probiótica.²⁰

Como suele suceder, las necesidades sociales -clínicas en este caso- orientaron las investigaciones científicas hacia problemas en los que no se había reparado hasta el momento.

Al responder a las inquietudes de los médicos del Hospital de Niños de Tucumán, los científicos del CERELA escriben un importante capítulo de la probiótica, pues al descubrir la leche fermentada que cura la diarrea, obtienen un producto que va más allá de esto. Si esta fuera su única acción, sería sólo un medicamento. Es además, y centralmente, un *probiótico*, un alimento que mantiene y mejora la salud. Posee, como tal, todos los efectos benéficos que son propios de los bacilos lácticos, en un alimento de buen sabor y buena tolerancia.

Por otra parte, su administración a recién nacidos propicia la formación temprana de una flora intestinal favorable, que -se puede demostrar- induce a una mejor ganancia de peso por parte del infante, favorece una mejor digestión de los alimentos y de la leche en particular, aumenta su resistencia a las infecciones intestinales y de otro tipo, e incrementa los mecanismos inmunitarios generales.

No es por casualidad que el Dr. Oliver inicie sus investigaciones en pacientes de un Hospital con gran afluencia de niños carenciados, dadas su profundas convicciones sociales y humanitarias, y que piense que el consumo de esta leche puede contribuir al “equilibrio biológico de la especie humana, al permitir la supervivencia de los niños nacidos en hogares humildes de regiones postergadas”.

Advertimos, una vez trazada la historia del estilo de pensamiento que se inicia con Metchnikoff, que las investigaciones del Dr. Oliver son impensables sin una teoría de la inmunidad que resalte el rol de las células en la defensa del organismo, no sólo las propias, sino también las de otras especies microscópicas, unicelulares, que en la consecución de su propia realización como especie actúen beneficiándonos. Sin ella, el papel de la flora intestinal en los mecanismos de defensa es incomprensible.

La historia de la leche bioterapéutica es la continuación de una historia que se comenzó a escribir hace más de cien años, fertilizada, como ocurre siempre en ciencia, por otros estilos de pensamiento -los que provienen de la teoría de la evolución y lucha entre las especies, de las teorías ecológicas, etc-.

Creemos que en su inserción en la vasta cadena histórica del pensamiento humano encontramos la clave para comprender mejor la estrategia teórica con la cual el grupo de investigadores de CERELA responde a las inquietudes de los pediatras de Tucumán, y descubre una leche que al restablecer la ecología intestinal, cura y previene la diarrea infantil.

²⁰Perdigón, G.; Nader de Macías, M.E.; Alvarez, S. Médici, M.; Oliver, G. Pesce de Holgado, A.A. “Effect of mixture of *L. casei* and *L. acidophilus* administered orally on the immune system in mice”. En: *Journal of Food Protection*. Vol. 49. pp. 986-989. 1986.