

Una enfermedad, un patógeno y una intervención inmunológica que no resultó efectiva. A propósito de las investigaciones de Robert Koch

A disease, a pathogen, together with an immune intervention that turned out to be unsuccessful. The case of Robert Koch's studies

Oscar Bottasso

IDICER (UNR-CONICET)

Autor por correspondencia: Oscar Bottasso — bottasso@idicer-conicet.gob.ar

Conflicto de intereses: no presenta

Resumen

El artículo repasa los hechos suscitados en torno al descubrimiento del bacilo causante de la Tuberculosis por parte de Robert Koch, las motivaciones subyacentes y la posterior preparación del extracto tuberculínico; el cual fue visualizado como una posibilidad terapéutica que no lo fue.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculina. Curación. Tuberculosis.

Abstract

The article reviews the circumstances surrounding the discovery of the tuberculosis bacillus by Robert Koch, his underlying motivations, and the subsequent preparation of the tuberculin extract, which was envisaged as a therapeutic possibility that was not such.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculin. Curation. Tuberculosis

Robert Koch (1843-1920) ingresó al mundo de los microorganismos como médico y gracias a su laboriosidad e ingenio terminó siendo el gran impulsor de la microbiología que todos nosotros hemos estudiado. Fue el tercero de los 13 hijos nacidos del matrimonio entre Mermann Koch, un administrador minero, y su esposa Mathilde. Cuando el joven comenzó sus estudios de medicina en la Universidad de Göttingen, la facultad contaba con muchos científicos eminentes, pero en la década de 1860 prácticamente nadie mostraba interés sobre la posible relación entre bacteria y enfermedad.

Tras graduarse en 1866, Koch pasó varios meses en Berlín, trabajando en el hospital de Charité y asistiendo a los cursos del facultativo más famoso de Alemania, Rudolf Virchow. Su primer puesto como asistente médico en el Hospital General de Hamburgo le brindó cierta experiencia práctica en el trabajo con el cólera, una enfermedad a la que se abocaría tiempo después. Al año siguiente se casó con Emmy Fraatz y cuando todo hacía pensar que estaría primordialmente orientado a la práctica profesional, la guerra franco-prusiana de 1870 le permitió constatar la relevancia de la patología infecciosa en ese escenario. Tras varios años de intentar articular la labor de investigación con la praxis médica, consiguió un puesto como director de un laboratorio bacteriológico en la Oficina de Salud Imperial en Berlín. En 1885, logró el cargo de profesor en la

Universidad de esa ciudad y director del Instituto de Higiene de la misma casa de estudios, cargo que desempeñó hasta 1891 cuando se crea el Instituto de Enfermedades Infecciosas (1-3).

Como nada ocurre de buenas a primeras, para comprender la inserción y trascendencia del descubrimiento de Koch en el campo de la Tuberculosis (TB) es necesario repasar un poco el historial de esta enfermedad particularmente en los tramos más cercanos a la época que nos ocupa. Mientras que, en el siglo XIX, la TB era tan devastadora como temida (1 entre 7 muertes se debían a ella), ya en el siglo XVII, Richard Morton, autor de *Phthisiologia: A Treatise of Consumptions* (1694), señalaba que muy pocos llegaban a la edad adulta sin haber experimentado un encontronazo con la consunción (1-3). Las trágicas muertes de jóvenes artistas, escritores, compositores y músicos respaldaban el mito de la relación entre TB y el genio artístico. La breve vida de John Keats refleja esa visión romántica y lo desacertado de los cuidados médicos que a menudo aceleraban el desenlace fatal. No obstante que la madre y el hermano del poeta habían muerto de TB, su enfermedad fue diagnosticada erróneamente como "fiebre gástrica" y Keats fue sometido a un régimen debilitante sea por los sangrados como las dietas hipocalóricas (4). En el imaginario romántico, los tísicos estaban poseídos de un frenesí que los conducía a la creación artística. El detenerse a observar la preponderancia de la enfermedad en los barrios marginales de las ciudades europeas, habría permitido pensar, sin embargo, que esta conexión TB y arte podía ser meramente fortuita y no causal. Pero el ángel de la tisis encajaba en ese ideal de un joven, pálido, adelgazado, de ojos inyectados por la fiebre, con una tos discreta y un pañuelo muy coqueto, aunque manchado del esputo sanguinolento como anticipo de su inevitable y liberadora partida.

También se vislumbraba una suerte de diferencias conceptuales ligadas a la geografía. El pensamiento médico septentrional sobre la causa y el tratamiento de la TB generalmente apuntaba a una propensión tuberculosa hereditaria no contagiosa; sustentado por la observación que la enfermedad "se transmitía en familias", a veces durante varias generaciones. El hecho de que solo ciertos individuos desarrollaran la enfermedad, aunque casi todos estaban expuestos a ella, era utilizado para argumentar en contra de la transmisibilidad. Estos pacientes consuntivos que viajaban a España o Italia en busca de una cura meridional se topaban con una situación un tanto adversa puesto la TB era considerada un mal infeccioso por esos lares.

En esto de demostrar la propagación, un médico francés, Jean Antoine Villemin (1827-1892), procedió a inocular conejos y cobayos con esputo y otros materiales de tuberculosos con lo cual sí pudo comprobar que los animales resultaban afectados, reforzando la idea de la infecciosidad de dichos fluidos orgánicos. Desafortunadamente, el trabajo de Villemin tuvo poco impacto, sumado a que los intentos de otros médicos para corroborar estos resultados no fueron concluyentes. Rudolf Virchow se anexó a la disputa y a pesar de su brillantez como patólogo, también les restó valor a tales hallazgos quizás influido por el orgullo y los prejuicios nacionalistas. Así como Koch menospreciaba la microbiología francesa, Virchow denigraba eso de combinar observación clínica con estudios de autopsias que caracterizaron el trabajo de René Laënnec y otros eminentes especialistas galos (5-8).

En el mientras tanto, y a partir de estas ideas, Koch venía trabajando con mucho ahínco en su propósito de identificar el agente etiológico de la TB y pergeñar una cura para esta enfermedad omnipresente. En marzo de 1882, en una reunión de la Sociedad Fisiológica de Berlín, anuncia su descubrimiento del bacilo causal, el *Mycobacterium tuberculosis* (9). La noticia provocó un gran entusiasmo en todo el mundo. El físico británico John Tyndall (1820-1893), uno de los más entusiastas partidarios de Pasteur, publicó un resumen en inglés del artículo de Koch como carta al London Times. Unas semanas más tarde, la carta de Tyndall apareció en el New York Times. Los informes de noticias y los editoriales abordaron de inmediato la idea que los hallazgos de Koch pronto conducirían a una cura para la TB (1-3).

De todos los microbios estudiados por Koch, esta micobacteria fue la más difícil de identificar, aislar y cultivar. En agar, la mayoría de las bacterias producen grandes colonias en dos días; mientras que el bacilo de la TB tardaba semanas en formar colonias visibles. En esas investigaciones, confluyeron su excelente experticia microbiológica, medios de cultivo específicos y técnicas de tinción, a la par de animales de experimentación. Acorde a su íntima convicción de que la TB era una enfermedad contagiosa, Koch sostenía la necesidad de una paciencia infinita hasta conseguir el aislamiento del patógeno en cuestión. La individualización del bacilo en las muestras recolectadas de los pacientes dejó atrás los enredos que habían dificultado durante tanto tiempo la comprensión de las diversas formas de la enfermedad. La facilidad del *M. tuberculosis* para invadir distintos órganos se condecía pues con la amplia gama de presentaciones clínicas, que a fin de cuentas eran manifestaciones del mismo proceso (9).

Por consiguiente, aquel sentimentalismo que sobrevalaba la enfermedad fue siendo reemplazado por una concepción que la vinculaba con la pobreza y las deplorables condiciones de vida. Por razones hasta si se quiere extra científicas Virchow no estaba del todo convencido de los reales alcances y por un tiempo continuó refiriéndose al "llamado bacilo de la tuberculosis".

No conforme y en esto de proporcionar una evidencia inequívoca de que *M. tuberculosis* era la causa específica de la enfermedad, Koch también estableció los postulados que llevan su nombre. Tales pautas habían sido sugeridas previamente por Jacob Henle y otros colegas, pero Koch proporcionó las demostraciones más rigurosas en cuanto a la inculpación de los gérmenes para padecimientos de esta naturaleza. A fin de establecer una prueba irrefutable, el investigador debía aislar y cultivar el microbio a partir de material obtenido de los tejidos afectados del paciente. Una vez que el patógeno putativo había sido caracterizado según los diferentes pasos, tenía que ser inoculado en animales sanos. Si los cultivos puros inducían la enfermedad en los modelos experimentales, el investigador debía posteriormente aislar al agente de tales hospederos y así demostrar la existencia de una relación causal entre el microbio y la afección. Para muchas patologías humanas, como el cólera, la fiebre tifoidea y la lepra, era imposible satisfacer tales postulados, primordialmente porque no se contaba con un modelo animal adecuado. Excepciones siempre las hubo.

En el marco de las tiranteces con su rival Louis Pasteur, Koch asimismo experimentaba una suerte de presión por desarrollar una vacuna preventiva o un compuesto con acción antituberculosa. Así en 1889, comenzó a investigar decididamente en esa dirección y bajo un extremo secreto. Un año después, en el Décimo Congreso Internacional de Medicina en Berlín, deja entrever la idea de un procedimiento que podría promover la curación.

Una lectura detenida de lo que Koch dio a conocer, habría evitado en realidad el exceso de esperanza y la sensación de desaliento que siguió después. En su ponencia, el investigador mencionó una sustancia que detenía el crecimiento del bacilo de la TB en modelos animales, concretamente cobayos (1-3). Un dato no menor, es que esta especie no adquiría la TB de forma natural, sino cuando era inoculada. Los reportes periodísticos de por aquel entonces rotulaban al agente enigmático como "linfa de Koch", "Kochin" o "líquido de Koch". Él por su parte lo bautizó con el nombre de "tuberculina". Los ensayos en humanos fueron obviamente prematuros, pero los pacientes en su desesperanza y con noticias tan alentadoras no estaban dispuestos a aguardar que las pruebas clínicas controladas validaran esa promesa. No obstante que Alemania tenía una ley que prohibía las "medicinas secretas", Koch se negó a revelar la naturaleza de su producto, aunque proporcionó alguna información al respecto. En este contexto angustioso, el propio Joseph Lister, llevó a su sobrina a Berlín para ser tratada, seducido por los datos de laboratorio, así como por jerarquía de la medicina alemana, atento a los nuevos métodos terapéuticos para la difteria y el tétanos desarrollados por Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato.

En un año, miles de personas se habían aplicado la tuberculina, en circunstancias donde los colaboradores de Koch lamentablemente tenían poco o ningún interés en estudios clínicos rigurosos. La práctica parecía ayudar a algunos pacientes en las primeras etapas de formas menos frecuentes de la TB como cutánea, ósea o articular, pero los médicos y los pacientes estaban a menudo encandilados por signos subjetivos de mejoría animados más bien por la esperanza que datos duros.

Desafortunadamente, en pacientes con TB pulmonar, la experiencia adicional indicó que la tuberculina era fútil (10). El Dr. Edward Trudeau un médico estadounidense pionero de la salud pública de su país y director de una importante institución para el estudio y tratamiento de la TB en Saranac Lake, Nueva York, observó que la misma no proporcionaba las curaciones milagrosas a la que tanto él como sus pacientes habían apostado. Una legión de enfermos y médicos ahora desilusionados condenaron amargamente a Koch y su velado remedio. Estudios llevados a cabo en la misma Alemania no hallaron evidencia como para justificar tales declamaciones curativas (1-3). Aun así, los informes anecdóticos de curas y mejorías hicieron que las autoridades gubernamentales continuaran apoyando esta modalidad, primordialmente en la población carcelaria como así también de las fuerzas armadas. ¡Nada nuevo bajo el sol!

Tiempo después Koch reveló la naturaleza y el modo de preparación de su compuesto, que en realidad correspondía a un extracto del bacilo tuberculoso. Las críticas no se hicieron esperar en el sentido de que tal revelación obedecía a la carencia de efectos beneficiosos y por ende de valor en términos comerciales. Koch contraargumentó que preparar la tuberculina no era algo sencillo, y de ahí su temor a que médicos y charlatanes de todo el mundo intentaran elaborar productos por debajo del estándar requerido, con chance de ocasionar daño a los pacientes amén de descalificar a la ciencia alemana. Después de 1896, Koch abandonó esencialmente la investigación sobre la TB y la tuberculina (1-3).

El trabajo realizado en este contexto le llevó a sostener que probablemente sería imposible lograr la inmunidad hacia la TB mediante los métodos utilizados con éxito para otras enfermedades bacterianas. La comunidad médica sí estuvo de acuerdo en que la tuberculina era de valiosa ayuda diagnóstica para la detección de TB asintomática temprana. En esa suerte de heroica tradición, Koch también se la auto aplicó, con una fuerte respuesta hacia ella, indicativa que, como la mayoría de sus contemporáneos, no había escapado a la visita tuberculosa.

Por fuera de la anécdota, este traspiés tuberculínico ensombreció un tanto su rol de gran pionero en la historia de la microbiología médica, y seguramente puede ayudarnos a entender por qué recién en 1905 se le otorgó el Premio Nobel de Medicina.

Va de suyo que la decepción puso además sobre el tapete la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos controlados y comparativos a fin de tener una real dimensión de los alcances de cualquier modalidad visualizada como una potencial estrategia de intervención.

Más allá de estas cuestiones, debe recalcar que el trabajo de Koch sentó la idea que la TB podría ser controlada, al disponer de nuevas herramientas, y políticas de salud pública. Desafortunadamente los factores sociales y ambientales que hacen a la asociación entre pobreza y TB, como la desnutrición, el hacinamiento, y la polución ambiental siguen bastante desatendidos.

Una lección adicional para tomar en cuenta tiene que ver con los enredos ligados a la comunicación de la ciencia. Ante tanta avidéz de información sobre este tipo de desarrollos, hay que ser muy precavido para que los datos emergentes de la investigación no caigan en lo rimbombante. Anunciar a viva voz un avance por fuera de su contexto termina desvirtuando el mensaje con todas las imprecisiones que de ello pueden desprenderse sea por extrapolaciones infundadas, o hasta dónde es dable inferir sin caer en predicciones aventuradas, entre otros.

El afán desmedido por transmitir primicias grandilocuentes seguramente es contraproducente y la sociedad en su conjunto debe tomar conciencia de esta problemática. Lo que ha venido ocurriendo en el campo de la pandemia actual de SARS-CoV-2 es una prueba palpable de sus nocivas implicaciones.

Fuentes de financiamiento: no presenta

Referencias Bibliográficas

1. Magner L. A history of medicine 2nd edition. Boca Raton: Taylor and Francis; 2005. Chapter 13 Medical Microbiology and Public Health pp. 495-540.
2. Bynum H. Spitting blood. The history of tuberculosis. Oxford University Press. Oxford 2012
3. Cervantes J. Tuberculosis. Digging deep in the soul of humanity. *Resp Med* 2016; 119: 20-2.
4. Bate J. The art of medicine. John Keats in the season of mists. *Lancet* 2021; 397(10280):1174-5.
5. Daniel TM. Rene Theophile Hyacinthe Laennec and the founding of pulmonary medicine. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:517-8.
6. Daniel TM. Robert Koch and the pathogenesis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:1181-2.
7. Daniel TH. History of tuberculosis. *Resp Med* 2006; 100: 1862-70.
8. Bottasso O. El hacedor de su propia semiología. *Intramed*, 30 Jul 2018. <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=92827>
9. Koch R. Die aetiologie der tuberculose, a translation by Berna Pinner and Max Pinner with an introduction by Allen K. Krause. *Am Rev Tuberc* 1932; 25: 285-323.
10. Bergmann KC, Müsken H. Kutane Tests. In: Przybilla B, Bergmann KC, Ring J, Editors. *Praktische Allergologische Diagnostik*. Heidelberg: Steinkopff-Verlag; 2000, p. 9-22. https://doi.org/10.1007/978-3-642-57720-8_2