

Robert Koch entre caldos, gelatinas, tinciones y bacilos: Crónica de un acontecimiento

Rafael Valderrama H.*

*“Si queréis saber cómo funcionan los científicos, no escuchéis lo que dicen; mirad lo que hacen”
Albert Einstein*

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad tan antigua como el hombre, reconocida como una de las principales causas mundiales de muerte. Hoy se estima que cerca de 2 billones de personas están infectadas con el bacilo tuberculoso, un tercio de la población mundial actual.^{1,2}

Como en el pasado, la tuberculosis afecta a adultos jóvenes principalmente, pero todos los grupos de edad están en riesgo de enfermar y morir, especialmente en los países en desarrollo de ingresos bajos y medianos, en donde se registra más del 95% de los casos y las muertes. La tuberculosis es la segunda causa mundial de mortalidad por un agente infeccioso, después del sida. En 2011 cerca de 8,7 millones de personas enfermaron de tuberculosis, de las cuales murieron 1,4 millones (16,09%). Es una de las tres causas principales de muerte en mujeres entre los 15 y 44 años. Los niños de 0 a 14 años constituyen una población especialmente vulnerable, afectada de dos maneras por la enfermedad: orfandad y muerte. Cerca de 10 millones de niños quedaron huérfanos como consecuencia de la muerte de sus padres por tuberculosis; aproximadamente medio millón enfermaron de tuberculosis, de los cuales murieron en promedio 64.000 (13% aproximadamente).^{3,4} Las interpretaciones sobre las manifestaciones clínicas y la transmisibilidad de la tuberculosis han variado a través de los siglos, por efecto de los hechos históricos, sociales, económicos, políticos y científicos de las distintas

culturas y sociedades, hasta llegar al descubrimiento trascendental del bacilo tuberculoso que en 1882 hiciera Robert Koch (1843-1910), elementos que permiten analizar en la actualidad efectos epidemiológicos, terapéuticos y metodológicos implicados y derivados en y de tal acontecimiento.

En la práctica de su país, Koch debe haber visto muchas veces a enfermos de tuberculosis, y como jefe del Instituto de Investigación Bacteriológica en la Oficina Imperial de Salud estaba ciertamente preocupado por la enfermedad como un problema de salud pública. Cada vez era más evidente para él que la enfermedad era un proceso infeccioso, posición que cuestionaba las corrientes y teorías médicas de la época sobre la transmisión y la etiología de las enfermedades. Para Koch no solo era necesario demostrar sin equivocaciones que la tuberculosis era una enfermedad infecciosa, sino que también era indispensable aislar el agente, alternativa que, si tenía razón, cambiaría para siempre la conceptualización prevalente y la forma de tratarla, como la cambió.

El descubrimiento de Robert Koch del bacilo tuberculoso fue un acontecimiento importante en la historia de la medicina, un punto de inflexión en la comprensión de esa enfermedad mortal que afectaba a la humanidad por milenios. Después de siglos de especulación sobre la posible naturaleza contagiosa de la tuberculosis, Koch demostró que “la causa” era la infección por un microorganismo específico que había aislado. En la tuberculosis, agente, hospedero y ambiente desempeñan su pa-

*Profesor Titular Jubilado, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Contacto: rjavald@gmail.com Recepción: 03-07-2013. Aceptación: 01-20-2014.

pel, pero sin agente -el bacilo aislado por Koch- no hay enfermedad.

Es un reto escribir o decir algo sobre un protagonista tan significativo en el campo del saber biomédico como Robert Koch que trascienda o que, por lo menos, se diferencie de los comunes y tradicionales escritos hagiográficos, anecdóticos o cronológicos que pintan un fresco exaltando las virtudes y los méritos del «gran sabio», de «una de las glorias de la ciencia», de «el padre de la bacteriología», pintura con tintes idealizadores y adulativos que esboza procesos racionales lejos de la realidad del “desarrollo científico sujeto a conjeturas arriesgadas, a maniobras y manipulaciones hábiles pero a menudo muy dudosas, mediante abusos de autoridad tan variados como poco «racionales»”, tal como sostiene Thuillier.⁵

Esta es una aproximación a Robert Koch y sus descubrimientos desde la “ciencia de noche, que marcha a ciegas”, que “duda, tropieza, recula, suda, se despierta sobresaltada”, que “dudando de todo, se investiga a sí misma, se pregunta, se corrige sin cesar”, desde el “taller de lo posible, donde se elabora lo que va a ser el material de la ciencia”, no desde la lógica que guía al espíritu, sino desde el instinto, la intuición, la necesidad de ver claro, desde el empeño de vivir.⁶ Por eso se hace necesario ir al hombre, a sus acciones, a sus preguntas, a sus conceptos, a los principales aspectos de su vida académica y personal, a las motivaciones que impulsaron su quehacer profesional e investigativo en el contexto histórico y científico de la época, en una actividad axiológica que dilucida la verdad e inactiva lo que llamó Clark “el virus del precursor”⁷ puesto que buscar, encontrar y celebrar precursores es “el síntoma más dicente de ineptitud para la crítica epistemológica”.⁸

El origen y la evolución de la tuberculosis y sus patógenos (complejo *Mycobacterium tuberculosis*) no se han establecido completamente. La investigación paleopatológica de restos humanos, disciplina científica de reciente implementación, permite conocer la evolución molecular del bacilo tuberculoso y su propagación⁹⁻¹¹ y clarificar que su relación con el hombre es ancestral, con miles de años de historia, lo cual hace más relevante el descubrimiento de Koch 120 años atrás, relación e historia que se esbozan como contexto en este artículo.

SOCIEDADES HUMANAS Y ORIGEN DE LA TUBERCULOSIS

Se cree que la aparición de enfermedades infecciosas en los humanos está relacionada con la densidad de población, pero la etapa de cazadores-recolectores en la evolución humana, con un bajo número de individuos, constituiría un cuello de botella para los patógenos altamente virulentos.¹² Poblaciones pequeñas podrían haber seleccionado simbiosis o patógenos que pudieran transmitirse a nuevos individuos susceptibles al nacer, mucho tiempo después de haber infectado a un hospedero parental.¹³

En condiciones normales los microorganismos comensales se transmiten verticalmente de madre a hijo, mientras que los patógenos se transmiten horizontalmente. La tuberculosis es un caso intermedio en el cual es más probable que un individuo se infecte por medio de la tos de un miembro del núcleo familiar que de un extraño y que los microbios que se transmiten de madre a hijo se afecten por su exposición a factores ambientales. En tuberculosis, la mayoría de los hospederos permanecen infectados por mucho tiempo o de por vida, pero la enfermedad puede estar latente o presentar fases de actividad, que luego desaparecen. Que patógeno y hospedero puedan coexistir, permite que haya un reservorio potencial de infección y posibilita que el microorganismo ejerza una presión de selección sobre la supervivencia de su hospedero humano. La enfermedad activa en los bebés, con una alta mortalidad, se explicaría por la posibilidad de transmisión temprana después de la infección. La transmisión tardía podría haber ocurrido cuando los adultos se hicieron susceptibles por causas tales como desnutrición, baja resistencia debida a la vejez o al estrés causado por guerras.¹⁴

El cambio histórico del forrajeo al establecimiento de comunidades agrícolas en el Neolítico coincidió con la aparición de enfermedades asociadas con poblaciones más grandes y concentradas, con un estilo de vida sedentario, con la domesticación de animales, con la estratificación social y posiblemente con una dieta menos variada.¹⁵ Tanto en el viejo mundo como en Mesoamérica y Suramérica se han identificado sitios independientes de cultivos y domesticación. La agricultura es evidente en el viejo mundo desde hace 10.000 años en cinco áreas independientes: Mesopotamia, África subsahariana, sudeste asiático, norte

de China y sur de China. El riesgo de enfermedades infecciosas se incrementó por factores asociados con la agricultura tales como trastornos ecológicos e incremento de las desigualdades sociales, adicional a los cambios climáticos locales como la fluctuación de sequías prolongadas con periodos fríos y lluviosos.^{16,17}

PRIMERAS EVIDENCIAS DE TUBERCULOSIS EN HUMANOS

Que el 90% de la población mundial infectada con el bacilo tuberculoso tenga una infección latente sin manifestaciones clínicas -cerca de 2 billones de personas, como se mencionó,¹⁸ es un indicativo de la prolongada co-existencia y posible co-evolución del hospedero humano y de la bacteria patógena,^{19,20} que no tiene reservorios ambientales, desde al menos el tiempo de los primeros homínidos, entre 2,6 y 2,8 millones de años.^{21,22}

La ubicuidad de la tuberculosis en humanos primitivos se ha corroborado tanto por la observación de cambios macroscópicos típicos en huesos infectados, principalmente lesiones espinales, y/o en residuos de tejidos blandos, como por técnicas moleculares de amplificación del DNA de los bacilos. Las primeras evidencias de infecciones tuberculosas en la historia humana, correspondientes al periodo Neolítico (cerca de 3000-7000 años aC), se registraron en Europa. Lesiones semejantes en momias de Egipto y de América del Sur indican la presencia de tuberculosis humana en esas regiones desde hace al menos 3500 años aC.²³⁻²⁷ La tuberculosis también estaba presente en alguna de las culturas prehispanicas de Colombia, especialmente entre los chibchas.²⁸ Bacterias con vínculos genéticos estrechos agrupadas en el complejo *Mycobacterium tuberculosis* se incriminan como agentes en la tuberculosis humana. Son patógenos obligados de crecimiento lento, capaces de sobrevivir y crecer dentro de los macrófagos, lo cual les permite invadir el sistema inmune del hospedero.²⁹ La especie descubierta y descrita por Koch, *M. tuberculosis*, es hoy la principal responsable de la tuberculosis en humanos, pero no siempre fue así: *Mycobacterium bovis*, principal agente de la tuberculosis en otras especies animales, fue responsable del 6% de las muertes por tuberculosis en humanos en Europa antes de la era pre-antibiótica y de la introducción de la pasteurización de la leche y sus derivados.³⁰ Los humanos se infectan usualmente con

M. bovis por el consumo de leche, de productos lácteos o de carne proveniente de animales infectados.³¹ Otros miembros del complejo *M. tuberculosis* incluye a los patógenos de humanos *Mycobacterium canettii* -descrito en 1997³²- y *Mycobacterium africanum*, y a especies asociadas con animales como *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium caprae* y *Mycobacterium pinnipedii*.³³ Estudios moleculares recientes de detección y caracterización de ADN del complejo *Mycobacterium tuberculosis* establecieron que variaciones en la distribución geográfica, la preferencia y adaptación a poblaciones específicas, la virulencia y la relativa infectividad a humanos, diferencian a los bacilos del complejo y sugieren una interacción estrecha entre linajes de hospederos y genotipos bacteriales.³⁴ Estos estudios posibilitaron, por ejemplo:³⁵

- El diagnóstico de la enfermedad por paleopatología.
- Corroborar la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* en huesos sin lesiones tuberculosas.
- Confirmar que la tuberculosis existía en Borneo antes del contacto con europeos.
- Confirmar que la tuberculosis existía en las Américas antes del descubrimiento.
- Confirmar que la tuberculosis era generalizada en Egipto y en Roma.
- Precisar que el bacilo de Koch era *Mycobacterium tuberculosis* y no *M. bovis*.
- Afirmar el no hallazgo hasta ahora de *M. bovis* en restos humanos.
- Confirmar la presencia de *M. tuberculosis* en bisontes de Norte América durante el Pleistoceno (17500 años aC).
- Ratificar los indicios de que *M. tuberculosis* en Norte América se propagó desde Asia por ungulados que cruzaron el estrecho de Bering.
- Precisar que *M. africanum* y *M. tuberculosis* existían desde hace más de 4000 años.

BREVE HISTORIA DE LA TUBERCULOSIS ANTES DE KOCH

Desde el África Oriental, hogar ancestral de los bacilos tuberculosos y de sus hospederos humanos, se inició una migración hace 1,7 millones de años, seguida por oleadas posteriores durante los pasados 35000-89000 años. Estos inmigrantes debieron llevar consigo sus enfermedades, la tuberculosis incluida, que

se dispersaron juntos por Asia, Europa y América a través del tiempo.³⁶

La tuberculosis se conocía bien en la Grecia clásica, donde se le llamaba “tisis” y “consunción”. Hipócrates (460 años aC) la identifica como la causa principal de enfermedad, especialmente en adultos jóvenes entre 18 y 35 años. Escribe en el *Libro I, De las Epidemias* que la “consunción” era la enfermedad más prevalente y la única que resultaba fatal para muchas personas. El médico griego Galeno (130 años dC), que se convirtió en médico del emperador romano Marco Aurelio en 174, escribió sobre la tuberculosis y recomendaba para su tratamiento aire fresco, leche y viajes por el mar, pero la enfermedad no se destaca en sus textos médicos. En otros textos antiguos se encuentran descripciones sobre la tuberculosis, que continúan a través de la historia con nombres como “lupus vulgaris”, “enfermedad del rey”, adicionales a los mencionados de “tisis” y “consunción”.³⁷⁻³⁹

Cuando se inicia la Edad Media en Europa a mediados del siglo V los registros escritos sobre la tuberculosis se hacen escasos, lo cual no significa que la enfermedad hubiera desaparecido. Las evidencias arqueológicas encontradas a través de Europa durante el milenio que siguió a la caída del Imperio Romano (476-1476) corroboran su presencia.

Durante la Edad Media, la tuberculosis de los ganglios linfáticos del cuello era muy común. Por varios siglos se creyó que el “Toque del Rey”, rito que inició en Francia en 496 el rey Clovis I (Clodoveo I), curaba la enfermedad. Los monarcas ingleses y franceses durante las celebraciones religiosas más importantes tenían la costumbre de tocar a los súbditos afligidos, pronunciando las palabras “El rey te toca, Dios te cura” y signándoles de la frente a la barbilla y de una mejilla a la otra, ritual codificado que acompañado de oraciones se introdujo en la liturgia de la iglesia católica con propósitos de sanación; la popularidad de estos ritos condujo a nuevos epítetos para la enfermedad, tales como “morbus regius” y “mal du roi” en Francia y “King’s Evil” en Inglaterra. En más de una ocasión varios de los dolientes se curaron después del “toque”, acontecimientos que convalidaron la creencia en el origen “milagroso” de la sanación y en los poderes sobre naturales del rey. Ana I de la Gran Bretaña fue el último gobernante británico en imponer sus manos para tratar la escrófula, desde marzo de 1702 hasta mayo de 1707.^{40,41}

El médico André Du Laurens (1558-1609), reconocido por su *Historia Anatómica* (1600), uno de los primeros textos ilustrados sobre la anatomía del cuerpo humano, ampliamente usado en la primera mitad del siglo XVII, se vinculó a la corte francesa en 1596 y fue designado como médico jefe del rey Henry IV en 1606. Su libro *De Mirabili Strumas Sanande vi Solis Galliae Regibus Christianissimis Divinitus Consessa* (El curar maravilloso de la escrófula, un poder dado solamente a los reyes más cristianos de Francia), publicado en París en 1609, donde hace una apología de los poderes milagrosos concedidos por Dios a los reyes de Francia y discute sobre los orígenes y manifestaciones del regalo divino, sirvió como propaganda para la monarquía francesa. Henry IV utilizó con eficacia esta creencia popular y la ceremonia de sanación tradicional, que realizaba por lo menos cuatro veces cada año y a la que asistían hasta 1500 personas, algunas provenientes desde España, para infundir su dignidad real con la aparente aquiescencia y la ayuda divina. Una ilustración de Pierre Firens (ca. 1580-1638), asociada con el libro de Du Laurens, representa “al natural” la ceremonia realizada por Henry IV en Rheims en abril de 1606, en la que más 600 personas fueron tocadas por el rey (**Figura 1**). En la composición, el médico Du Laurens le presenta un paciente al rey, a quien le sigue su confesor.

En primer plano, a la derecha, están los enfermos suplicantes en quienes se observan los signos de la enfermedad, mientras que la bien armada guardia real



Tomada y modificada de: http://www.henriiv.culture.fr/medias/communs/imagenes/grand_format/0/181_4.jpg

Figura 1. Representación de la ceremonia realizada por Henry IV, rey de Francia, en Rheims en abril de 1606.

rodea el pequeño grupo manteniendo el orden y formando una barrera protectora que retiene a los cientos de personas que quieren entrar.⁴¹ Con la corriente renacentista que se desplazó desde Italia hacia el norte de Europa, surgieron nuevos conocimientos de la enfermedad, especialmente en Francia.

La creencia en el contagio de la tuberculosis estaba firmemente arraigada en Italia, España y el sur de Francia, herencia griega y latina sobre la propagación de las pestilencias por el contacto con los enfermos, por fómites, por miasmas o por los malos aires, generalmente asociada a aspectos sobrenaturales o divinos, en donde ritos y exorcismos practicados por personas ungidas de la gracia divina, como los reyes y los curas, podían revertir la condición de castigo o culpa. Las palabras pestes, pestilencia, plaga y llaga se aplicaban a cualquier enfermedad epidémica sin considerar sus síntomas o naturaleza. Esta corriente contagionista persistió hasta mediados del siglo XIX cuando se encuentran, aíslan, cultivan e identifican microorganismos como “gérmenes” de enfermedades.

La historia de la teoría de los gérmenes de enfermedades no está muy bien documentada, aun cuando la noción de una posible relación entre animálculos y organismos infecciosos se hizo común poco después del descubrimiento de las bacterias por Leeuwenhoek en 1676. Por más de 150 años se avanzó poco al respecto.⁴² La primera formulación explícita, antes de la era microbiológica, que relaciona a un animálculo específico que infecta los pulmones como la causa inmediata de la enfermedad, parece haberla hecho el médico inglés, Benjamin Marten. A comienzos de 1720 se imprimió en Londres el libro *A New Theory of Consumptions: More Especially of a Phthisis or Consumption of the Lungs*,⁴³ un pequeño volumen de 186 páginas en donde Marten sostiene que:

*“la principal, esencial y hasta ahora inexplicable causa [...] pueden ser posiblemente algunas determinadas especies de Animalculae o de diminutos seres vivos maravillosos que por su forma peculiar son contrarios a nuestra naturaleza; pero, sin embargo, capaces de subsistir en nuestros jugos y vasos, y pueden ser conducidos a los pulmones por la circulación de la sangre...”*⁴⁴

Propuesta notable que fue verificada experimentalmente por Koch 163 años después.

La patogénesis de la tuberculosis fue elucidada con claridad en 1819 por el médico francés René Théophile

Hyacinthe Laennec (1781-1826), inventor del estetoscopio, en su libro *De L'Auscultation Médiante*.⁴⁵ Con base en observaciones de material proveniente de autopsia unifica el concepto de la enfermedad al reconocer que los tubérculos y el exudado caseoso o granulomatoso, pulmonares o extrapulmonares, correspondían a la misma enfermedad, no a dos diferentes como se creía, y que una forma podía transformarse en la otra.⁴⁶ En este trabajo Laennec expone la patología de la tuberculosis, describe la mayoría de los signos físicos de la enfermedad pulmonar e introduce términos que aun son vigentes para describir los hallazgos. Laennec no llegaría a probar su teoría en animales de experimentación porque desconocía la causa primaria de la tuberculosis y estaba limitado a la observación del resultado final en los pacientes. La comprensión moderna de la tuberculosis comenzó con el tratado de Laennec.

Después de la demostración de Laennec de que la pequeña área de infiltración pulmonar y el tubérculo constituían la primera fase de la “tisis”, el asunto por resolver era determinar el origen de esas primeras alteraciones. Hacia 1850, 24 años después de la muerte de Laennec, el estudio de tejidos celulares de personas sanas y enfermas empezó a dominar la investigación médica, con énfasis en la estructura microscópica peculiar de los tubérculos, diferente a la observada en tejidos normales y en otros estados de enfermedad pulmonar.⁴⁷

Los estudios del médico alemán Rudolph Virchow (1821-1902), famoso por sus aportes en patología celular, contribuyeron mucho al conocimiento de la estructura celular de los tubérculos, señalando en particular la presencia de linfocitos y de células epiteloideas grandes. Equivocadamente, Virchow afirmó también que sólo las lesiones caracterizadas por tubérculos grises típicos y semitransparentes eran tuberculosas, mientras que aquellas que exhibían casación eran de naturaleza diferente, no específica. En otras palabras, al formular y defender este concepto cuestionaba la teoría expuesta por Laennec 50 años atrás. En algunos de sus comentarios arremetía así contra Laennec:

*“Cómo Laennec golpea los hechos, somos incapaces de imaginarlo. No cabe duda que era un adivinador superlativo o bien un observador dotado en grado superlativo con el poder de generalización”.*⁴⁸ *“La grande y bien fundada autoridad de Laennec en este tema ha perjudicado a toda la nueva generación, limitando el desarrollo de la enseñanza sobre la tuberculosis a una visión*

*parcial de un órgano -el pulmón- el cual es, realmente, el más difícil e inaccesible para el estudio de estos procesos. Todos los estados pulmonares que se acompañan de la formación de masas caseosas, así como aquellos con ulceración del parénquima, se resumieron en la idea del tubérculo y se los sometió a una unidad antinatural...”*⁴⁹

El concepto dualista de Virchow sobre la tuberculosis persistió hasta el descubrimiento del bacilo en 1882, que también cuestionó y combatió.

Por la época de Laennec, la tuberculosis había aumentado en toda Europa. Las tasas de mortalidad en Londres, Estocolmo y Hamburgo se acercaban a 800-1000/100.000 por año. Tasas de mortalidad similares prevalecieron en las ciudades estadounidenses de la época.⁵⁰ Ante una situación tan abrumadora, la sociedad respondió idealizando románticamente la enfermedad. Entonces las caras delgadas y pálidas de las víctimas de tuberculosis se tornaron atractivas y la tuberculosis empezó a llamarse *The white plague* o Peste blanca.⁵¹ “La tuberculosis también conocida como Consunción, fue una enfermedad que retomó gran importancia entre los círculos bohemios, donde pintores, músicos, escritores, prostitutas y gamberros se entremezclaban con el alcohol, el sexo, la pobreza, el opio, para reunirse en los lupanares, escenarios de reproducción artística y física de la consunción. Debido a la lasitud que producía esta enfermedad, muchos artistas encontraron en ella un medio de expresión creadora, destacando la literaria, la cual abarcó un campo infinito de ensueños, sufrimientos y sentires eróticos”;⁵² como se constata en diferentes expresiones artísticas, en la literatura, la música y la pintura.

A Koch se le ha criticado por ignorar y no mencionar los aportes de quienes le precedieron en la concepción de la tuberculosis como una enfermedad infecciosa, especialmente si eran franceses. No obstante, su histórica comunicación del descubrimiento del bacilo tuberculoso en 1882⁵³ empieza citando el descubrimiento de la transmisión experimental a animales que hizo el médico francés Jean-Antoine Villemin en 1865 y la confirmación que hicieron en 1877 el médico alemán Julius Cohnheim junto con el médico danés Carl Salomonsen, y el médico alemán Hermann von Tappeiner, quien había infectado a perros por inhalación de material infectado:

“El descubrimiento de Villemin que la tuberculosis puede ser transmitida a los animales ha sido confir-

*mado varias veces. [...] Desde entonces, Cohnheim y Salomonsen y más tarde Baumgarten, han logrado inoculaciones exitosas en la cámara anterior del ojo y Tappeiner ha tenido éxito con la inhalación. Estos estudios han demostrado sin lugar a dudas que la tuberculosis debe incluirse en el futuro entre las enfermedades infecciosas”.*⁵⁴

En 1865 el cirujano militar francés Jean-Antoine Villemin inició una serie de pruebas con las que demostró convincentemente la naturaleza infecciosa de la tuberculosis al reproducir la enfermedad en animales inoculados con material proveniente de personas y de animales muertos por tuberculosis:

*“Primera serie.— El 6 de marzo de 1865, tomamos dos conejos saludables de tres semanas [...] A uno de estos conejos, en una pequeña herida subcutánea practicada detrás de cada oreja, se le injertaron dos fragmentos pequeños de tubérculo y un poco de líquido purulento de una caverna pulmonar, tomados del pulmón y el intestino de un tísico muerto 36 horas antes. El 4 de abril, repetimos la inoculación de un poco de tubérculo”.*⁵⁵

Aunque el animal se mantuvo aparentemente sano, cuando se sacrificó el 20 de junio, tres meses y 14 días después de la inoculación, se encontró que tenía una tuberculosis diseminada.

La patología y la transmisibilidad de la tuberculosis estaban demostradas. Sin embargo, nadie ha podido probar que la tuberculosis era causada por un microorganismo, trabajo que emprendería Koch con ahínco a partir de 1881. La historia de la tuberculosis cambia dramáticamente cuando Koch comunica sus hallazgos en 1882.

LOS PRIMEROS AÑOS DE ROBERT KOCH

Robert Koch nació el 11 de diciembre de 1843 en Clausthal, una pequeña ciudad minera en las montañas de Harz al noroeste de Alemania. Fue el tercer hijo de una familia de 13, (Figura 2).⁵⁶ Su padre, “Herrmann Koch fue un hombre activo e inteligente, que a pesar de las dificultades económicas para mantener a tan extensa familia, once hijos y dos hijas, amaba la lectura y disponía de una pequeña biblioteca. Coleccionaba estampillas de correo y jugaba al ajedrez, afición que transmitió a su hijo Robert.



Tomada y modificada de: http://www.rki.de/DE/Content/Institut/Geschichte/Dokumente/Geschichte_im_Ueberblick.pdf?__blob=publicationFile

Figura 2. Foto de la familia Koch en 1853. Robert Koch (ca. diez años) está a la izquierda cerca de su madre.

Había empezado a trabajar como simple minero, pero fue ascendiendo a capataz, maestro en la escuela de mineros y, posteriormente, inspector de las explotaciones mineras del Harz. Llegó a formar parte del Real Consejo Superior de Minería. Siempre vivió modestamente y su mayor ilusión era viajar. Conocía París, Marsella, Nápoles y había estado en Inglaterra y Noruega por razones de trabajo, un hecho poco frecuente para alguien de la pequeña burguesía luterana de un pueblo del corazón de Alemania.⁵⁷ Su madre, Matilde Juliette Henriette Biewend, ama de casa, era sobrina nieta de Herrmann Koch, su padre.⁵⁸

En una hazaña que presagiaba su inteligencia y persistencia metódica que le caracterizarían como adulto, a los cinco años sorprendió a sus padres diciéndoles que había aprendido a leer por sí mismo con la ayuda de periódicos.⁵⁹⁻⁶¹ Estudió en la escuela secundaria local (el *Gymnasium*) donde mostró un interés especial por la biología y, como su padre, un fuerte deseo de viajar.⁶² Era un lector precoz con aptitud para la ciencia y las matemáticas. Recorrer el país con su tío, despertó su interés por la naturaleza.

A los 19 años, después de graduarse en el *Gymnasium*, ingresó en 1862 a la Universidad de Göttingen para estudiar medicina, pero la ciencia natural era la pasión que dominaría su vida profesional. En Göttingen aprendió bajo la tutela de Jacob Henle, Georg Meissner, Friedrich Wöhler y Wilhen Krause (Figura 3),⁶³ brillantes profesores e investigadores de la época.

Su profesor de Anatomía, Jacob Henle, había publicado en 1840 un artículo en el que sostenía que las en-

fermedades infecciosas eran causadas por organismos parásitos vivos.⁶⁴ En ese artículo Henle proponía tres requisitos para definir dichas enfermedades: presencia de un agente vivo en el cuerpo enfermo, aislamiento de ese agente del cuerpo enfermo y la transferencia de la misma enfermedad por el agente aislado,⁶⁵ hecho que sin duda influenció el devenir de Koch quien más tarde los retomó y aplicó. Se graduó de médico a los 23 años, en 1866, con una tesis *Maxima Cum Laude* sobre el ácido succínico,⁶⁶ ese año viajó a Berlín, gracias a un premio de investigación que ganó como estudiante por su trabajo sobre la inervación neuronal del útero,⁶⁷ para asistir por seis meses a un curso de química bajo la dirección de Rudolf Virchow, su futuro par antagónico.

Koch no quiere ser médico de pueblo y no puede ser médico militar por la miopía que le aqueja, siendo rechazado como médico por el ejército en la guerra austro-prusiana de 1866. Considera viajar a Estados Unidos vinculándose como médico de abordaje en uno de los barcos que navegan a ese país, en donde se encuentran dos de sus hermanos.

Su padre y su novia Emmy le convencen para que presente el examen que exige el Estado y ejerza en su país. Presenta y aprueba en Hannover las pruebas que le habilitan para ejercer libremente la profesión. Ese año se casa con Emmy. Dos años más tarde, en 1868, nace Gertrude, su única hija, quien colaboraría más tarde con su padre en algunos experimentos.⁶⁸

Al año siguiente, después de un corto periodo como Asistente en el Hospital General de Hamburgo, Koch practicó la medicina general, primero en Langenhagen y luego, en 1869, en Rakwitz en donde pasó su examen de Oficial Médico de Distrito.



Tomadas y modificadas de: **A.** <http://vlp.mpiwg-berlin.mpg.de/people/data?id=per88> **B.** <http://clendening.kumc.edu/dc/pc/meissner.jpg> **C.** <http://syntheticenvironment.blogspot.com/2007/05/friedrich-whler-gallery.html>

Figura 3. Profesores de Robert Koch en la Universidad de Göttingen. **A.** Jacob Henle. **B.** George Meisser. **C.** Friederich Wöhler.

Un año más tarde dejó la práctica en Rakwitz y se ofreció como voluntario para servir como médico en la guerra Franco-Prusiana (1870-1871).⁶⁹ Sus experiencias en la guerra sirvieron como pilares para su posterior investigación sobre la infección de las heridas. Koch sostenía que diferentes especies de bacterias podrían aislarse de las heridas y que estas bacterias causaban un amplio espectro de síndromes clínicos en animales de experimentación, incluyendo abscesos, sepsis, necrosis tisular y fiebre. El trabajo de Koch *Investigaciones sobre la etiología de las infecciones de las heridas* se publicó en 1878.⁷⁰ Al regresar de la guerra, Koch sirvió como Oficial Médico de Distrito para Wollstein desde 1872 hasta 1880. Fue aquí donde realizó las investigaciones trascendentales e innovadoras que le pondrían al frente de los científicos contemporáneos.⁷¹

LA CASA-CONSULTORIO-LABORATORIO Y EL ÁNTRAX

En Wollstein la familia Koch vive en una casa amplia de un solo piso con cuatro habitaciones, una de las cuales utiliza Koch como laboratorio⁷³ y consultorio, separando los espacios con cortinas.⁷⁴ En ese pequeño laboratorio (Figura 4) dispone un lugar para pequeños animales y otro para su equipo rudimentario: recipientes de vidrio, una estufa pequeña, instrumentos fotográficos, un micrófono, una incubadora fabricada



Tomada y modificada de: <http://www.librosmaravillosos.com/laepopeyadela-medicina/capitulo11.html>

Figura 4. Equipo de microfotografía en el laboratorio de Robert Koch en su casa de Wollstein.

por él y un microscopio simple que su esposa le había regalado el día que cumplió 28 años.⁷⁵⁻⁷⁸ No tiene acceso a bibliotecas ni contacto con otros científicos y la consulta le demanda mucho tiempo. No obstante las condiciones limitadas, atiende los requerimientos de los granjeros del distrito de Wollstein preocupados por la alta incidencia del ántrax, enfermedad que afecta sus rebaños y ocasionalmente a los pastores y cardadores causándoles la muerte. Empieza el estudio de la enfermedad, que le toma tres años, y en 1876 demuestra por primera vez en la historia de la medicina que un microorganismo, un microbio, un bacilo específico, es el agente de la enfermedad.

Cuando Koch se inició en la investigación bacteriológica en 1873, prevalecía el concepto de las enfermedades contagiosas, como se mencionó. El paso más importante hacia la nueva disciplina de la bacteriología fue la obra de Louis Pasteur (1822-1895) en París, que había demostrado que la vida no se genera espontáneamente y que los microorganismos causan fermentación y putrefacción.⁷⁹ Desde el punto de vista médico, Philip Ignaz Semmelweis (1818-1868) en Austria había descrito dramáticamente la naturaleza contagiosa de la fiebre puerperal y había desarrollado métodos simples pero eficaces para su prevención, que lamentable y obstinadamente fueron ignorados por sus colegas.⁸⁰ Igualmente, los estudios del cirujano británico Joseph Lister (1827-1912), hacían posible el desarrollo de métodos exitosos para la prevención y el tratamiento con ácido fénico de heridas infectadas.⁸¹

Antes de Koch, simultánea e independientemente, Aloys Pollender en Alemania, Pierre Rayer y Casimir Davaine en Francia habían visto el bacilo en muestras de sangre de animales que habían muerto de ántrax,⁸² pero es Koch quien establece la relación científica de causalidad entre el agente y la enfermedad. Entre febrero y marzo de 1876, Koch se encontró con largos y cortos *Bacteridien* que parecían moverse “en un movimiento independiente, lentamente oscilante” (“selbständig langsam wackelnde Bewegung”). Cuando les transmitió a conejos sanos sangre de ovejas que habían muerto de ántrax, por medio de astillas de madera que limpió y calentó en el horno para eliminar los microbios contaminantes, encontró en la sangre de los conejos inoculados los mismos organismos observados en las ovejas muertas. Estaba convencido de que eran organismos vivos porque se reproducían, por lo tanto, no solo se asociaban con la enfermedad sino que

eran sus agentes específicos. Esto parece contradecir las teorías existentes. Koch tenía que demostrar ante testigos oculares lo que observaba en el microscopio⁸³ (Figura 5), razón por la cual contacta en Breslau al botánico y bacteriólogo Ferdinand Cohn (1828-1898), que había clasificado los microorganismos por ordenación sistemática en 1872 y a quien había conocido en un Congreso en Graz el año anterior.⁸⁴

Cohn accedió a realizar los “experimentos esenciales” en el Instituto de Fisiología Vegetal de la Universidad de Breslau, del cual era fundador y director.

Aunque Cohn afirmaba que las bacterias eran formas botánicas inmóviles, Koch las había observado en movimiento. El 30 de abril de 1876 y los siguientes dos días, Koch repitió sus experimentos, tomando sangre de animales infectados, la fuente de los microbios, y observándola en el microscopio. Los testigos presenciales -Cohn, el patólogo Julius Friedrich Cohnheim y probablemente Paul Ehrlich- desempeñaron un papel crucial en este procedimiento, corroborando la observación y los experimentos. Independientemente, Koch y Cohn describen lo que vieron (*Bacillus anthracis*), y los testigos presenciales confirman que las pruebas animales (ratones y conejos) ha-

bían presentado la misma enfermedad, incluyendo los mismos microbios.⁸⁵ Según Henle, la infección podría describirse como el “trasplante de un tejido patológico”.⁸⁶ Una prueba científica requería testigos oculares (visibilidad) y la prueba de los efectos, incluyendo la repetición exitosa. Se estipuló que los experimentos adoptarían el postulado de Henle según el cual los “parásitos” deben seguir regularidades y deben ser visibles. Lo que convenció a los científicos en Breslau fue “la sencillez y la precisión del método” y el hecho de que Koch, aislado de todos los contactos científicos, había hecho todo por sí mismo llegando a conclusiones concretas. Los resultados se publicaron el mismo año con dibujos de Koch y de Cohn⁸⁷ (Figura 6).

El director del Instituto de Patología de la Universidad de Breslau, Julius Conheim, uno de los testigos de los experimentos, en una declaración que presagiaba los futuros alcances de Koch dijo: “Considero que este es el mayor descubrimiento en el campo de la patología, y creo que Koch nos sorprenderá de nuevo y nos confrontará con nuevos descubrimientos”.⁸⁸ Cohn y Cohnheim se convierten en animadores científicos y amigos leales de Koch que, tras la calurosa acogida en Breslau, decide repetir la experiencia ante



Tomada y modificada de: http://www.rki.de/EN/Content/Institute/History/historical_retrospective.pdf?__blob=publicationFile

Figura 5. *Bacillus anthracis*, dibujo hecho por Robert Koch en enero de 1876.



Tomada y modificada de: <http://www.mitosyfraudes.org/Bio/KochAntrax.html>

Figura 6. Dibujo original de *Bacillus anthracis* por Koch y Cohn. Inserto: Fotomicrografía de *B. anthracis* por Koch (1876)⁶⁵

Virchow en Berlín, encuentro del que guardará mal recuerdo por la actitud distante de aquel.

Para continuar con sus investigaciones bacteriológicas Koch fue invitado a una pasantía en Breslau y los siguientes tres años (1877-80) fueron apasionantes y fructíferos. Cohn le escribe una carta al Ministro de Asuntos Médicos y Educación solicitando la vinculación de Koch a la Universidad de Breslau, sin lograrlo.⁸⁹

ENTRE CALDOS, GELATINAS Y TINCIONES

El director de la Oficina Imperial de Salud de Berlín, Heinrich Struck, motivado por las publicaciones y las descripciones metodológicas claras de Koch, lo vinculó en julio de 1880. Ahora tenía la oportunidad de establecerse y enseñar sus métodos. Después de un corto período durante el cual utilizó una pequeña habitación inadecuada para la investigación, tuvo un espacio adecuado y condiciones para llevar a cabo sus investigaciones.

En el laboratorio, sus ayudantes incluían a Friedrich Loeffler, Georg Gaffky, Julius Richard Petri, entre otros (Figura 7). Con acceso a equipo y espacio apropiado, Koch empezó a trabajar para perfeccionar los métodos bacteriológicos que había utilizado en Wollstein.⁹⁰

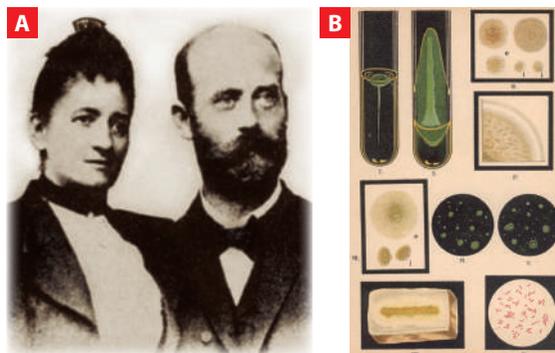
En los años siguientes consolidó estos métodos y su estilo de investigación de laboratorio en bacteriología. Una parte del método involucraba la tinción con la que Paul Ehrlich hizo contrastar y diferenciar los microbios de los tejidos. Esto fue seguido por mejo-

rar las técnicas de cultivo que Koch había comenzado en Wollstein utilizando papas cocidas. El desarrollo de medios de cultivo sólidos fue un punto decisivo en las investigaciones bacteriológicas de Koch. El azar y su aguda intuición lo posibilitaron. Al llegar una mañana al laboratorio encontró los restos de una papa hervida que alguno de los miembros del laboratorio había olvidado. Cuando se disponía a tirarla por la ventana se dio cuenta que habían unas manchas pequeñas de diferentes colores sobre la superficie de la papa y se preguntó por qué tenían tantos colores diferentes. El examen microscópico de la papa reveló que cada mancha correspondía a una colonia de organismos activos de un mismo tipo. Este descubrimiento le reveló a Koch una vía para hacer crecer bacterias en una forma pura. Tomó muestras que incluyó en una solución de gelatina, la cual al solidificarse permitió el crecimiento de “colonias” independientes unas de otras sobre un medio de cultivo claro, liso y homogéneo sin usar un hospedero animal.⁹¹ En un medio como ese las bacterias podrían multiplicarse formando colonias visibles. Fannie Hesse, la esposa del asistente postdoctoral Walter Hesse, quien ayudaba a su esposo en el laboratorio, le sugirió el uso de agar, una sustancia derivada de algas marinas que ella utilizaba en sus recetas de cocina, para preparar los medios (Figura 8). Por su mayor punto de fusión era un medio más eficiente que la gelatina. Koch experimentó con agar. Entre tanto, otro de sus ayudantes, Julius Petri, diseñó un recipiente profundo, en el que los medios podrían ser vertidos, enfriados a solidez y protegidos de la contaminación.⁹²



Tomada y modificada de:⁶⁵

Figura 7. Robert Koch trabajando en su laboratorio en el Instituto de Salud de Berlín, junto con dos científicos de su grupo. (Entre 1885-1890).



Tomada y modificada de: **A.** <http://jpkc.nankai.edu.cn/course/wswx/pages/028.htm> **B.** <http://www.labnews.co.uk/features/history-of-the-agar-plate/>

Figura 8. A. Fannie y Walter Hesse. **B.** Colonias de bacterias en distintos recipientes con agar.

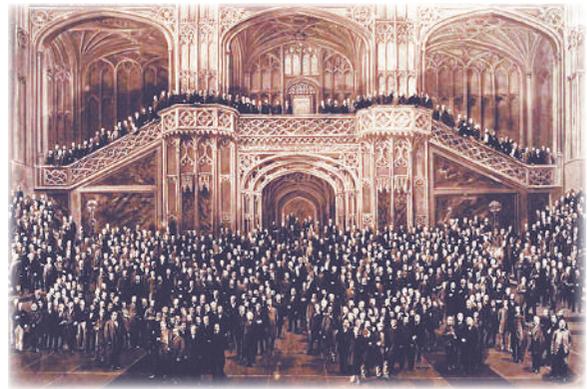
Koch tenía ahora todas las herramientas para su “técnica de placa”. Podía hacer crecer colonias bacterianas y someterlas a vapor y diversos productos químicos, para así avanzar en los campos de desinfección y esterilización. Aprendió que mientras ciertos químicos mataban a las bacterias, otros simplemente las inhibían —una distinción que sería importante en la era antibiótica. En un manuscrito publicado en 1881, describió su técnica de placa con exquisito detalle. Ahora otros podrían replicar sus estudios. Los escritos de Koch se convirtieron en la “Biblia de la Bacteriología”.⁹³ Como ocurrió con frecuencia en publicaciones de Koch, su voluntad de citar el trabajo de otros cuyas observaciones o innovaciones fueron precursoras de su propia obra fue algo laxa. No hizo ninguna mención al trabajo Schroeter sobre las colonias en rodajas de papas, ninguna mención del método de dilución de Lister para la obtención de cultivos puros, ninguna mención a los platos de Petri, ninguna mención de la sugerencia de Hesse del uso de agar, ninguna mención del uso de Joseph Tyndall de suero coagulado como un medio de crecimiento.⁷²

En conjunto, los diferentes procedimientos eran —y siguen siendo— llamados postulados de Koch: aislar un agente, reproducirlo en un medio de cultivo y demostrar sus efectos infecciosos mediante pruebas en animales. Desde que empezó a trabajar en la Oficina Imperial de Salud la investigación de Koch siguió dos direcciones: una incluía la comparación de las circunstancias de la infección en sí misma con el contexto epidémico. La otra involucraba información sobre los microbios, que era obtenida por microscopía.⁹⁴

Los trabajos de Koch fundamentaron las bases de las técnicas bacteriológicas modernas,^{95,96} que aplicaría y ampliaría en sus investigaciones sobre tuberculosis y cólera para visualizar, identificar, reproducir y transmitir los agentes involucrados:

- Introducción de láminas de vidrio portaobjetos y cubreobjetos.
- Técnica de la “gota pendiente”.
- Métodos de fijación y tinción con anilina, iniciados por Ehrlich.
- Cultivo de bacterias en medios sólidos por el método de placa vertida.
- Óptica microscópica utilizando aceite de cedro para el objetivo de inmersión.
- Micro-fotografía.
- Desinfección por esterilización de vapor.

En agosto de 1881, Koch asistió el Séptimo Congreso Médico Internacional en Londres que reunía a participantes de todo el mundo, Luis Pasteur y Joseph Lister entre otros (Figura 9). Con la ayuda de una linterna Koch presentó las fotografías en las que demostraba su técnica para obtener colonias puras en medios sólidos, generando sensación entre la audiencia. Pasteur, a quien Lister le había presentado a Koch, a pesar del antagonismo político y la rivalidad científica entre ellos, le estrechó la mano y le dijo: “*C'est un grand progres, Monsieur!*” (“Es un gran progreso, señor”). La tuberculosis constituía un tema importante en el Congreso y Koch regresó a Berlín, decidido a encontrar el organismo causante. En marzo de 1882 lo había logrado.⁹⁷



Tomada y modificada de: <http://wellcomeimages.org/indexplus/image/V0036162.html>

Figura 9. Asistentes al Séptimo Congreso Internacional de Medicina. Londres, agosto 2 a 9 de 1881.

EL CONCEPTO

La descripción correcta de la historia de un saber no es una tarea fácil, por las múltiples líneas de desarrollo de las ideas que la cruzan e interactúan, líneas que se deben analizar tanto en la continuidad de su independencia como en la red de conexiones que se establecen entre ellas hasta llegar, en un tercer momento, simultáneamente y aparte, a “la dirección principal del desarrollo, tomada como una medida idealizada”.⁹⁸

Es el caso del descubrimiento del bacilo tuberculoso y de su papel como agente causal, acontecimiento en donde confluyen los saberes que le anteceden, desde el descubrimiento del microscopio y las técnicas de preparación y tinción de las muestras para su ob-

servación microscópica, pasando por la tensión entre las corrientes contagionistas e infeccionistas, hasta la contemporaneidad de la ruptura conceptual sobre la generación espontánea de los seres vivos y el origen orgánico intrínseco de las enfermedades, de la formulación del concepto de microbio, de la teoría de los gérmenes y de la experimentación con técnicas de propagación *in vitro*, que hacían visible la existencia de agentes de enfermedades externos al organismo. Recorrido que supone rupturas conceptuales y surgimiento de nuevos conceptos, adicional a los conflictos y resistencias que conlleva su aceptación y difusión. Son memorables los enfrentamientos entre Koch y Pasteur y entre Koch y Virchow.

De otro lado, en la relación agente-hospedero-enfermedad hay aspectos importantes que se deben considerar. La estructura biológica del bacilo *Mycobacterium tuberculosis* está ligada a las manifestaciones, sintomáticas o no, del sujeto infectado que definen su condición de enfermo o de infectado no enfermo y, en consecuencia, el papel de causalidad del agente. Los cambios generacionales del microorganismo podrían explicar la virulencia de algunas cepas, la resistencia a medicamentos, las recaídas o la inocuidad de la infección. La patología, la inmunología, la epidemiología y la bacteriología, como disciplinas científicas independientes, contribuyen a explicar la separación o la proximidad existente entre el desarrollo del concepto enfermedad y el desarrollo del concepto de microorganismo como agente causal.

Se tiene que designar a *Mycobacterium tuberculosis* como el microorganismo que está relacionado con la tuberculosis, no como el agente causal. La presencia del bacilo en un sujeto no es sinónimo de enfermedad, pero su ausencia garantiza que la enfermedad no ocurre. Cualquier otra definición de este microbio es imposible por los problemas conceptuales derivados de la Infección Tuberculosa Latente (ITL), definida como la existencia de infección sin enfermedad activa y de bacilos vivos latentes en el hospedero, en quien pueden permanecer mientras éste viva. Se desconoce la naturaleza metabólica y física exacta y la ubicación del bacilo tuberculoso persistente en estado latente en un hospedero,⁹⁹ cuya presencia se puede evidenciar actualmente por medio de pruebas diagnósticas como el test de Mantoux, que aun cuando indica contacto del sujeto con el bacilo en cualquier momento, también puede ser un indicador de infección vigente.

El concepto de tuberculosis se transformó a través del tiempo desde el místico-religioso hasta el etiológico, pasando por el empírico-patológico, enriqueciéndose en detalles y liberándose de lastres teóricos precedentes.

EL ACONTECIMIENTO

El presidente de la Sociedad Fisiológica de Berlín (*Berliner Physiologische Gesellschaft*), Emil Du Bois-Reymond, convocó a la reunión mensual de la Sociedad para una sesión a las 7 de la noche del viernes 24 de marzo de 1882^{100,101} en la sala de lectura de la biblioteca del Instituto de Fisiología (Figura 10).

Esperaba unos 12 huéspedes, tal vez no más de 20. No se sabe con certeza cuántos aceptaron la invitación, pero se estima que entre 36¹⁰² y 80¹⁰³ personas, médicos y científicos^{104,105} famosos como el físico Hermann von Helmholtz, el bacteriólogo e higienista Friedrich Löffler y el médico Paul Ehrlich, entre otros, se reunieron esa noche decisiva para escuchar la conferencia del médico Robert Koch titulada simplemente “Sobre la tuberculosis” (*Über Tuberkulose*).^{106,107} Koch ya era conocido por el público por sus estudios sobre el origen y el ciclo de vida del bacilo del ántrax o carbunco y circulaban rumores de que iba a anunciar algo sensacional. No los defraudó.¹⁰⁸

Koch se había preparado bien. Llevaba consigo un gran número de demostraciones: más de 200 láminas con preparaciones coloreadas, un microscopio, tubos de ensayo y cajas de Petri con cultivos sólidos y matraces con cultivo líquidos del bacilo. Procedió lenta y



Tomada y modificada de: A. <http://www.sil.si.edu/digitalcollections/hst/scientific-identity/fullsize/SIL14-D5-04a.jpg> B.⁸³

Figura 10. A. Emil Du Bois-Reymond. **B.** Sala de lectura del Instituto de Fisiología Dorotheenstrasse, con los muebles originales y una placa conmemorativa encima de la puerta.

metódicamente. La inexorable lógica y claridad de sus experimentos fue creciendo para finalizar con la inducción de la enfermedad en animales sanos infectados con el cultivo puro que había sufrido múltiples transferencias.¹⁰⁹

Löffler más tarde describió cómo Koch —por entonces de 38 años— (Figura 11) comenzó a hablar con cierta timidez, ya que esta era su primera conferencia ante una audiencia tan distinguida. No obstante, se superó rápidamente y el relato de sus experimentos y conclusiones fueron expuestos con tranquilidad y confianza.¹¹⁰

Koch no se caracterizaba por ser un expositor brillante y nunca llegó a ser un orador fácil de comprender;¹¹¹ además, se dice que entre el auditorio se encontraba su viejo y antagónico maestro Rudolf Virchow (Figura 12), profesor de anatomía patológica y la máxima autoridad contemporánea del sistema de medicina alemán, cuya palabra se consideraba verdad



Tomada y modificada de: <http://www.biusante.parisdescartes.fr/images/banque/zoom/CIPB0672.jpg>

Figura 11. Robert Koch en 1883.



Tomada y modificada de: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8a/Rudolf_Virchow_NLM4.jpg

Figura 12. Rudolf Virchow. Ca. 1885.

indiscutible.¹¹² No ajeno a la tuberculosis Virchow, el “profesor de profesores” dentro del círculo médico, había formulado su propia teoría sobre la génesis de la enfermedad, que se impuso en el pensamiento médico por más de 30 años. No solo estaba en desacuerdo con la teoría de los gérmenes como causa de cualquier enfermedad, sino que había confrontado a Koch cuando le presentó sus hallazgos en privado.¹¹³

Virchow, se oponía a los planteamientos de Koch por dos razones. Primero, porque asumía que la patología y la enfermedad surgen y crecen dentro de la célula, no en los órganos o tejidos, formulación que constituyó la base de su reconocida Teoría Celular. Invasores exógenos, como los microbios, no tenían cabida en esta forma de pensar. En segundo lugar, no le gustaba la forma en la que Koch había llegado a Berlín. Virchow era un político liberal polémico y miembro del Parlamento por el Partido Progresista, donde tuvo muchos desacuerdos con los conservadores. En julio de 1880 le ofrecieron a Koch la jefatura del recién creado Laboratorio para Investigaciones Bacteriológicas en la Oficina de Salud Imperial (*Kaiserliche Gesundheitsamt*), una institución afiliada directamente al gobierno imperial y ajena por completo a la Universidad de Berlín en donde trabajaba Virchow. El ofrecimiento, hecho directamente por el Ministerio, consternó y enojó a Virchow porque eludía a la Universidad y asaltaba los derechos universitarios. Por esas razones Koch tuvo que hacer su conferencia en la Sociedad Fisiológica, en lugar de la más prestigiosa Sociedad Médica de Berlín.¹¹⁴

Koch, con nerviosismo, manoseando sus notas y mirando con torpeza al auditorio, quizás por la dificultad de leer su pequeña letra, por las varias correcciones en el texto¹¹⁵ y por su avanzada miopía,¹¹⁶ empezó por recordar algo de lo cual el público ya era consciente:

*“Si el número de víctimas que ocasiona una enfermedad es la medida de su importancia, entonces todas las enfermedades, especialmente las más temidas enfermedades infecciosas, como la peste bubónica, el cólera asiático, etc., deberán ubicarse detrás, lejos de la tuberculosis. Las estadísticas muestran que una séptima parte de todos los seres humanos mueren de tuberculosis, y que, si se consideran sólo los grupos productivos de mediana edad, la tuberculosis afecta a una tercera parte o más de ellos”.*¹¹⁷

De ahí en adelante el estilo no importaba, porque lenta y metódicamente convenció a la audiencia embelesada de que una bacteria que había podido ver en el microscopio mediante una novedosa técnica de tinción inventada por él, que había logrado por primera vez hacerla crecer en un medio de cultivo artificial, utilizándola luego para infectar animales de laboratorio y reproducir el mismo trastorno, era la causa de la enfermedad más importante de la humanidad en todos los tiempos: la tuberculosis.¹¹⁸

Así describió su descubrimiento:

*“En cuanto a la tuberculosis, era de esperarse que el descubrimiento de organismos patológicos podría atenderse con dificultad inusual, ya que ha habido numerosos intentos para demostrarlos sin producir resultados satisfactorios. Comencé mis investigaciones, usando el material en el que el organismo infeccioso seguramente se encontraría, como por ejemplo en los tubérculos grises frescos que crecieron en los pulmones de animales que habían muerto tres a cuatro semanas después de la infección. De esos pulmones, endurecidos en alcohol, se prepararon cortes y para la prueba de la bacteria, se emplearon los métodos habituales. Tubérculos grises se trituraron, difundieron y secaron sobre laminillas de vidrio y se probaron para detectar la presencia de microorganismos. Los esfuerzos para encontrar otros microorganismos en estas preparaciones fueron infructuosos”.*¹¹⁹

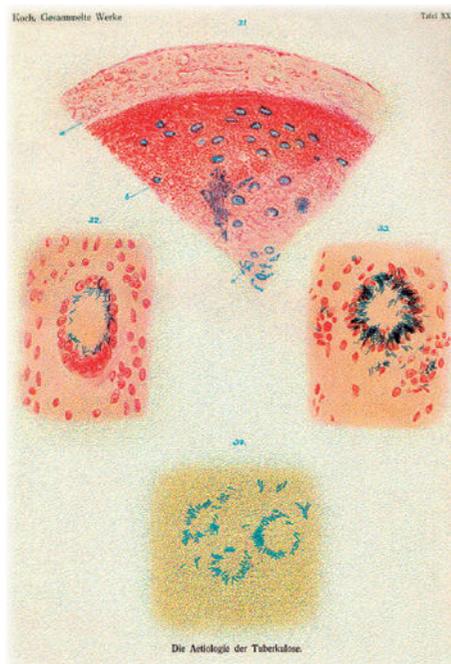
Así describió Koch el método que utilizó para teñir y demostrar los bacilos:

“Observaciones anteriores habían mostrado que en ciertos casos las tinciones más profundas y la más clara diferenciación de las bacterias de los tejidos circundantes se produjeron por el uso de colorantes que tienen una reacción alcalina, hecho del cual se tomó ventaja. De las anilinas comunes, el azul de metileno soporta la adición libre de álcalis, por lo tanto se eligió este material de tinción; y a una solución acuosa del mismo, se le adicionó potasa cáustica. Cuando las laminillas se expusieron a esta solución durante 24 horas, muy bellas formas como bastoncillos fueron evidentes por primera vez en la masa tubercular, teniendo, tal como las observaciones mostraban, el poder de multiplicación y de formación de esporas y por lo tanto pertenecientes al mismo grupo de organismos del bacilo del ántrax. Era incomparablemente más difícil recono-

*cer estos bacilos entre un acúmulo de núcleos y masas de detritos, y se hizo un intento para hacer más evidente el bacilo tuberculoso por contraste según el método por el cual Weigert lo consiguió... utilizando una solución concentrada de vesuwin. El examen microscópico mostró que sólo los núcleos celulares previamente teñidos de azul y los detritos se tornaron marrones, mientras que los bacilos tuberculosos continuaron de un azul hermoso”.*¹²⁰ (Figura 13).

Originalmente Koch había utilizado una vieja preparación del azul de metileno, pero al repetir el experimento con una preparación fresca, los bacilos no se habían coloreado. Entonces se le ocurrió a Koch que el amoníaco atmosférico había degradado el azul de metileno alcalino. Por este motivo Koch añadió potasa cáustica al azul de metileno.

El cultivo del bacilo tuberculoso fue difícil. Koch utilizaba un medio sólido con suero de sangre de ganado ideado por el profesor John Tyndall y solo entre el décimo y el decimoquinto día se empezaron a visualizar colonias muy pequeñas. Koch ahora investigaba cada variedad de material tuberculoso, tanto humano



Tomada y modificada de: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f8/Aetiologie_der_Tuberkulose.jpg

Figura 13. Dibujo original de Koch mostrando bacilos tuberculosos dentro de tejidos infectados, que acompañó Koch su notificación sobre la etiología de la tuberculosis.

como animal, y fue grato encontrar bacilos tuberculosos en ellos. También notó que la misma técnica teñía el bacilo de la lepra, que había sido identificado por Armauer Hansen en 1873. Sin embargo, la descripción de esporas que hizo Koch era errónea, lo que vio debe haber sido los cuerpos pequeños refringentes —segmentos bacilares o gránulos— descritos en 1907 por Much.

Koch sostiene que después de muchos experimentos y pruebas había comprobado que bacterias tipo bacilos actuaban como agentes de la enfermedad, que se podían transmitir entre las personas, poniendo fin así a la noción prevalente del influjo de las condiciones ambientales. Sugiere que este hallazgo debería promover la aplicación de estrategias nuevas de intervención, más eficaces y racionales, que tuvieran en cuenta la naturaleza contagiosa de la enfermedad.

Lo fundamental no fue sólo el descubrimiento del microorganismo esencial en la tuberculosis, sino cómo la enfermedad pasaba de ser hereditaria a transmisible, con nuevos significados y nuevas formas de conocer sus causas, procesos y consecuencias, tal como lo señaló al final de su ponencia ese memorable 24 de marzo de 1882 ante los miembros de la Sociedad Fisiológica de Berlín:

“De aquí en adelante no tendremos más frente a nosotros a una cosa vaga e indeterminada, estamos en presencia de un parásito visible y tangible. Se desarrolla en el hombre y con cegar las fuentes de donde viene la infección, y una de ellas es seguramente la expectoración, la lucha antituberculosa será un hecho”.

SILENCIO Y REACCIONES

Cuando Koch terminó, no hubo aplausos ni discusión, pero su audiencia debe haber percibido el privilegio de haber estado presente en una ocasión histórica, aun cuando no comprendiera todos los detalles, pero de acuerdo con lo que escribió Paul Ehrlich en un obituario sobre Koch en el periódico *Frankfurter Zeitung, Feuilleton* del 2 de junio de 1910, “los asistentes quedaron impresionados profundamente” y para él esa noche quedaría impresa en su memoria como el más grande evento científico al que había asistido.¹²¹⁻¹²³

Además, es dudoso que Virchow estuviera presente; él pudo haber estado fuera de la sala de conferencia y pasó desapercibido entre la multitud, lo cual es poco probable dada su estatura. Dos de los biógrafos más

importantes de Koch afirman, aparentemente de forma inequívoca, que de hecho Virchow no asistió. Heymann afirma que entre todos los distinguidos miembros del establecimiento médico de Berlín reunidos esa noche, “sólo Virchow” estaba ausente; Henneberg acepta y escribe que Virchow estaba “desaparecido”. Al día siguiente, muchos científicos, Virchow definitivamente entre ellos, fueron a la Oficina Imperial de Salud para ver las preparaciones experimentales de Koch, que habían sido trasladadas allí para facilitar el examen a fondo.

El 10 de abril de 1882, tres semanas más tarde, el artículo “La etiología de la tuberculosis” (*Die Ätiologie der Tuberkulose*) se publicó en la prestigiosa revista *Berliner Klinische Wochenschrift*,¹²⁴ lo que posibilitó la divulgación del descubrimiento en el resto de Europa y los Estados Unidos. En este artículo Koch define la tuberculosis como una enfermedad infecciosa fuera de toda duda, lo cual es notable si se tiene en cuenta la evolución lenta de la enfermedad y la dificultad que existía para teñir los agentes. Dos años más tarde en una nueva publicación denomina el bacilo como *Bacterium tuberculosis*.¹²⁵ El nombre fue sustituido por el de *Mycobacterium tuberculosis* en 1896 por Lehmann y Neumann, por algunas características de los cultivos parecidos a las de los hongos.¹²⁶

Koch había enviado una copia de su documento al profesor John Tyndall en Londres, que inmediatamente publicó las conclusiones esenciales en forma de una carta a *The Times* el sábado 22 de abril de 1882. Al día siguiente, el domingo 23 de abril, el *New York World* hizo un informe del descubrimiento, y esto fue copiado al día siguiente, el lunes 24 de abril, el *Public Ledger* de Filadelfia. El 3 de mayo, la carta de Tyndall a *The Times* se reprodujo en su totalidad en el *New York Times* y el *New York Tribune*, y también apareció en el *New York Times* el domingo 7 de mayo. Como la noticia se difundió en el mundo, Koch se convirtió, en un nombre familiar, y “Bacilo de Koch” y “Enfermedad de Koch” entraron en el argot médico.

Hubo muchos —y entre ellos Virchow— a quienes resultaba difícil aceptar que el bacilo era la causa, como lo planteaba Koch, y no solo un acompañante de la enfermedad. Gradualmente, incluso los más dudosos y escépticos, aceptaron los nuevos conocimientos. Como con la mayoría de los descubrimientos científicos importantes, hubo reclamaciones por la prioridad del descubrimiento del bacilo tuberculoso. Emanuel Aufrecht (en 1881) y Paul Clemens von Baumgarten

(10 días después de Koch, 1882), habían visto y descrito el bacilo tuberculoso en tejidos pero fueron incapaces de teñirlo, aislarlo, cultivarlo e identificarlo como agente etiológico de la tuberculosis,¹²⁷ mérito que le correspondió a Koch como colorario de sus investigaciones, pues “En la ciencia el crédito va al hombre que convence al mundo, no al hombre que tuvo la idea por primera vez”, como sostienen Rene y Jean Dubos.

REPUTACIÓN CUESTIONADA

La biografía científica sobre Robert Koch muestra una extraña constelación de aciertos y errores. Al éxito inicial le siguió una serie larga de trabajos mucho menos afortunados, destacándose el intento fallido de establecer la tuberculina como un remedio para la tuberculosis, entre 1890 y 1897. El planteamiento más común es que fue un error con respecto a su valor terapéutico, pero que constituye un trabajo pionero en el campo de la inmunología. Sin embargo, esta interpretación deja preguntas por resolver: ¿Cuál fue la base conceptual —el cuerpo de conocimientos—, que convenció a Koch que la tuberculina era una cura para la tuberculosis? ¿Qué pruebas se realizaron? ¿Cuándo y por quien su teoría llegó a considerarse equivocada?¹²⁸ Por otro lado, ¿Hubo factores extra científicos que indujeron a un investigador cuidadoso y cauteloso como Koch a cometer tal error científico? Un análisis científico racional permite afirmar que presiones nacionalistas, celos profesionales y motivos económicos y personales, llevaron a Robert Koch a anunciarle prematuramente al mundo que había inventado una cura para la tuberculosis. En cuestión de meses sus afirmaciones fueron cuestionadas y desmentidas y su reputación gravemente dañada.¹²⁹

A finales de la década de 1880, Koch cometió el error de compartir con algunos funcionarios del gobierno las novedades de sus hallazgos provisionales. No pudo haberseles escapado lo que representaban los trabajos de Luis Pasteur para el prestigio de Francia y de la ciencia francesa. Se ha informado que días antes del Décimo Congreso Médico Internacional que tendría lugar en Berlín en agosto de 1890, organizado por el gobierno prusiano, Koch fue presionado directamente por funcionarios gubernamentales para anunciar su hallazgo. Se encontraba en medio de negociaciones económicas con el gobierno para llegar a un acuerdo sobre la fundación de un nuevo Instituto

de Enfermedades Infecciosas, con él como director. Es razonable deducir que sucumbió a su presión.¹³⁰

Su marcada y expresa rivalidad con su colega francés por el éxito de las vacunas contra el ántrax y la rabia, adicional a los logros e innovadores trabajos de sus colegas dentro del Instituto de Higiene que dirigía —Behring, Paul Ehrlich, Kitasato, Wasserman, Proskauer, todos en camino de convertirse en figuras conocidas en la microbiología de enfermedades infecciosas—, también debieron influir en su decisión, pues no estaba acostumbrado a ocupar lugares secundarios.¹³¹

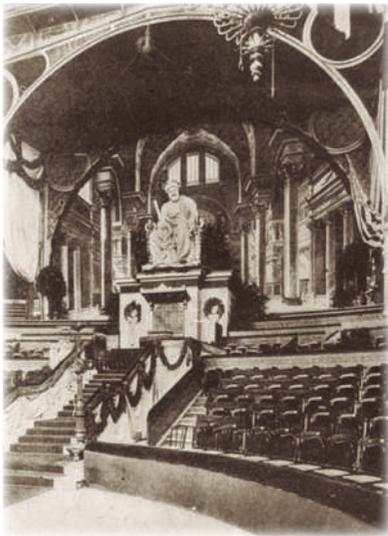
Los brillantes éxitos de Koch para elucidar las etiologías del ántrax y la tuberculosis fueron seguidos rápidamente por su trabajo sobre el cólera, que abrió toda el área de la epidemiología de las enfermedades infecciosas. En 1884, sus asistentes Löffler y Gaffky aislaron el bacilo de la difteria y el bacilo de la tifoidea, respectivamente. Los progresos de Koch y su equipo generaron el optimismo eufórico de que los estragos de la enfermedad infecciosa llegarían a su fin. La ciencia alemana y el nuevo nacionalismo germánico florecían. En 1885 Koch recibió el prestigioso nombramiento como profesor de higiene en la Facultad de Medicina en la Universidad Friedrich-Wilhelm de Berlín. Pero el recién creado Instituto de Higiene, con Koch como su profesor, no fue lo gratificante que parecía ser. El Instituto había sido creado por el gobierno contra los deseos de la Universidad y los miembros de la Facultad de Medicina no lo apoyaron. Koch estaba acosado por las responsabilidades administrativas y las obligaciones docentes, además de los problemas en su matrimonio.

En los años que siguieron a su triunfo sobre el cólera entre 1884 y 1890 no hubo publicaciones significativas y las investigaciones productivas de Koch habían cesado. A esta situación se oponían los resultados espectaculares de las vacunas de Pasteur contra el ántrax y la rabia y el prestigio del Instituto Pasteur en París, mientras que los logros imponentes de Koch en clarificar la etiología de las enfermedades infecciosas solo habían derivado en algunas medidas de higiene preventiva y en terapias no específicas, sin una sola curación.¹³² Durante este período, la investigación de Koch se centró en encontrar, si no una cura para la tuberculosis, por lo menos una terapia eficaz, pero las estrategias experimentales habían fallado. A diferencia de Pasteur, no logró atenuar la virulencia del bacilo tuberculoso por cultivos continuos en el laboratorio. Los experimentos probando diferentes sustancias para eva-

luar la capacidad de afectar el curso de la enfermedad en animales de experimentación no tuvieron éxito. Koch nunca publicó esos resultados.¹³³ En 1886 Koch centró sus esfuerzos trabajando en secreto en una estrategia alternativa para encontrar una cura.

El 4 de agosto de 1890 en el Décimo Congreso Médico Internacional que tenía lugar en Berlín, en un escenario Olímpico y en un auditorio enorme adornado especialmente como una imitación del templo de Zeus (Figura 14), con capacidad para los 8.000 delegados de todo el mundo,¹³⁴ Koch anuncia:

“...Finalmente encontré sustancias que detuvieron el crecimiento de bacterias tuberculosas no sólo en tubos de ensayo, sino también en los órganos de animales”.



Tomada y modificada de: http://www.nature.com/nm/focus/tb/hist_pers_f4.html

Figura 14. Circus Renz en Berlín, escenario en donde Robert Koch hizo el anuncio de un tratamiento para la tuberculosis el 4 de agosto de 1890.

Este anuncio de “sustancias” que fueron eficaces no sólo *in vitro* sino también *in vivo* electrificó a la audiencia y rápidamente al mundo entero. Koch no reveló detalles sobre la naturaleza de las “sustancias” y en un documento posterior que llamó “Más anuncios sobre una cura para la tuberculosis” (*Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose*) declaró:

“En cuanto al origen y preparación de la solución, soy incapaz de hacer cualquier declaración puesto que mi

*investigación aún no está concluida; Me reservo esto para una futura comunicación. El remedio es un líquido marrón, transparente”.*¹³⁵

En esta publicación describe las reacciones en las personas tratadas y advierte que la idoneidad del tratamiento con tuberculina dependería de la forma y el estado de la enfermedad. Koch cree que el tratamiento con tuberculina destruye el tejido necrótico de los tubérculos en vez de matar los bacilos. En consecuencia, la propagación de la enfermedad se evitaría pues los bacilos morirían al no tener una fuente de alimentación en el foco de la infección. Dada la reputación de Koch dentro de la comunidad científica, muchos pacientes, médicos, periodistas acuden a Berlín para aprender cómo se hace el tratamiento. Koch advierte sobre las limitaciones y debilidades del remedio, puntualizando que no se debe aplicar indiscriminadamente a todos los pacientes y que lo más importante es su aplicación temprana.¹³⁶

Las solicitudes del medicamento exceden con creces la oferta limitada y las peticiones para que se proporcionen detalles para su producción se encontraron con la negativa de Koch. Argumentó que la dificultad en la preparación del material podría conducir a sustitutos ineficaces o peligrosos. Finalmente, bajo una presión considerable Koch reveló detalles para la producción de la “sustancia” a la cual se refiere ahora como “tuberculina”¹³⁷ (Figura 15).

Consistía en una solución cruda purificada de antígenos del bacilo tuberculoso presentes en el so-



Tomada y modificada de: <http://media1.faz.net/ppmedia/multimedia/1018803183/1.271991/default/tuberkulin-kochs-wundermittel.jpg>

Figura 15. Frasco con Tuberculina que se encuentra en el Museo Robert Koch del Instituto Robert Koch en Berlín.

brenadante de un medio de cultivo de bacilos tuberculosos muertos por calor.¹³⁸ A comienzos de 1891 era evidente que la tuberculina no era eficaz como terapia efectiva contra la tuberculosis. Los éxitos fueron mínimos y en ausencia de experimentos doble ciego, los estudios pueden incluso no haber existido. Los efectos secundarios a menudo fueron graves. Sin embargo, Koch persistiría en sus experimentos con tuberculina por el resto de su vida.¹³⁹

La teoría de la tuberculina se desarrolló sobre bases de un elaborado programa de investigación de tuberculosis, y parece razonable asumir que los problemas que presentó la tuberculina revelan algunas peculiaridades de cómo Koch entendía la tuberculosis en general. Estos malentendidos no son relevantes en el contexto de la identificación del bacilo en 1882, pero se tornaron nocivos en las investigaciones posteriores de Koch sobre la etiología y la terapia de la tuberculosis.

La negativa de Koch para revisar el conocimiento establecido llevó al desastre de la tuberculina. Es lo que Fleck denomina “la armonía de las ilusiones” para describir el desarrollo particular que adopta un sistema de conocimiento maduro.¹⁴⁰ “Una vez se haya formado un sistema de opiniones estructuralmente completo y cerrado, compuesto por numerosos detalles y relaciones, persistirá tenazmente frente a todo lo que le contradiga”.¹⁴¹ El grupo de Koch sentó las bases del campo de la bacteriología médica en la década de 1880 por desarrollar el nuevo concepto de enfermedades infecciosas introduciendo nociones tales como especificidad bacteriana y el de las enfermedades como invasiones bacterianas.¹⁴² Las ideas de Koch sobre la patogenia de la tuberculosis fueron la base de su concepción de la tuberculina como un remedio para la enfermedad.

Por otro lado, no se ha determinado cuál fue el impacto real del uso de la tuberculina en el declive de la mortalidad por tuberculosis en ese periodo, pero lo cierto es que las tasas de mortalidad declinaron significativamente en toda Europa. En Bynum (2008)¹⁴³ se presenta como la tasa de mortalidad por tuberculosis, la causa aislada de muerte más importante en Inglaterra y Gales en el siglo diecinueve, se redujo significativamente antes del desarrollo de cualquier medicamento eficaz o de una vacuna y después de la identificación del bacilo tuberculoso, probablemente como efecto directo de “la idea sanitaria”.

TRANSICIÓN EN SU VIDA PERSONAL

Durante la fase turbulenta de su vida profesional, Robert Koch afronta también una crisis matrimonial. Había empezado a separarse de su esposa Emmy. En 1889 conoce y se enamora inmediatamente de Hedwig Freiberg, una joven de 17 años (Figura 16), con quien se casa en 1893. No se conocen los detalles de esa relación ni de cómo se conocieron, pero una de las más difundidas es que fue por medio del pintor que por entonces hacía un retrato suyo. Ella estaba fascinada con los estudios de Koch y cuando Koch se inoculó con tuberculina, ella se ofreció como voluntaria para que también la inoculara,¹⁴⁴ al parecer la relación con Herwig fue un soporte emocional importante durante la crisis por el fracaso con la tuberculina.¹⁴⁵ Cuando la adulación pública sobre la tuberculina se había vuelto en contra, Koch le escribe desde Egipto en la primavera de 1891:

*“Como me amas, no puedo ser golpeado por las vicisitudes del destino. No me abandones ahora pues tu amor es mi consuelo...”*¹⁴⁶



Tomada y modificada de: <http://www.faz.net/aktuell/wissen/medizin/medizin-geschichte-der-grosse-irrtum-des-doktor-koch-1256014-b3.html#TOP>

Figura 16. Foto de Hedwig Freiberg en 1889 que se encuentra en el Museo Robert Koch del Instituto Robert Koch en Berlín.

El matrimonio con Hedwig fue sólido y duradero hasta la muerte de Koch. Ella le acompañó en varios de sus viajes a África y Asia. Sin embargo, la relación fue vista como un escándalo al que no eran ajenos sus colegas ni la prensa. Metchnikoff relata que durante el Congreso de Médicos Alemanes de 1892, al cual asistió, la relación:

*“...desató una tormenta moral...el matrimonio de Koch fue el tema de las conversaciones. Koch fue expuesto a las acusaciones más graves; su romance ciertamente interesó a los profesores más que todos los informes presentados al Congreso”.*¹⁴⁷

Metchnikoff, un aliado irrestricto de Pasteur, insta a que en el futuro no se juzgue con dureza la vida privada de un gran hombre como Koch:

*“En el futuro, los genios generosos de la humanidad probablemente serán más apreciados que hoy, y los absurdos prejuicios que los espíritus más independientes siguen padeciendo habrán desaparecido... Al respecto, las generaciones futuras serán más justas y tolerantes con Koch que sus propios contemporáneos. Es deseable que en sus biografías la vida privada de un gran hombre no sea cubierta con un velo”.*¹⁴⁸

HONOR Y GLORIA

Robert Koch (Figura 17) recibió en 1905 el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus trabajos sobre tuberculosis. Koch no abandonó nunca su esperanza



Tomada y modificada de: <http://www.ojocientifico.com/4432/robert-koch-el-padre-de-la-bacteriologia-moderna>

Figura 17. Robert Koch.

de que la tuberculina en última instancia pudiera curar la tuberculosis y nunca se retractó de su afirmación. Su tenacidad y los esfuerzos fallidos pudieron haber influido en la decisión del Comité del Premio Nobel.

Concluye su conferencia reafirmando su optimismo sobre una cura para la tuberculosis:

*“Si el trabajo continúa de esta manera poderosa, entonces la victoria se logrará”.*¹⁴⁹

Los trabajos de Koch constituyen la base de la bacteriología médica como nueva disciplina científica, modificaron la mirada médica y motivaron la búsqueda de alternativas terapéuticas.¹⁵⁰ En reconocimiento de la importancia del día en que Koch notificó su descubrimiento, el 24 de marzo de 1982, un siglo después, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTER) patrocinaron la realización del primer Día Mundial de la Tuberculosis, con el objetivo de “educar al público sobre las devastadoras consecuencias económicas y de salud que causa la tuberculosis, su efecto en los países en desarrollo y su impacto continuo y trágico en la salud global”,¹⁵¹ evento que se celebra desde entonces cada año en todo el mundo, como una oportunidad de educar sobre los efectos de la tuberculosis y de cómo se puede controlar y, por supuesto, para conmemorar la vida y la obra de uno de los genios cazadores de microbios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **WHO.** Tuberculosis. Fact sheet 104. [Fecha de acceso: 15 de Abril de 2008]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2008/factsheet_april
2. **Donoghue HD.** Human tuberculosis an ancient disease, as elucidated by ancient microbial biomolecules. *Microbes Infect* 2009; 11(14-15):1156-62.
3. **WHO.** Global tuberculosis report 2012. [Fecha de acceso: Mayo de 2011]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf
4. **OMS.** Tuberculosis. Nota descriptiva N°104. [Fecha de acceso: Octubre de 2012]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/index.html>
5. **Thuillier P.** De Arquímedes a Einstein. Las caras ocultas de la invención científica. 2ª ed. Madrid: Alianza Editorial; 1999: 412-5.
6. **Jacob F.** El ratón, la mosca y el hombre. Barcelona: Crítica; 1998: 161-3.

7. **Clark J.** The philosophy of science and history of science. In: *Critical Problems in the history of science*. 2^{da} ed. Madison: Marshal Clagett; 1962: 103. Citado por Canguilhem G. El objeto de la historia de las ciencias. En: *Textos para una Historia y pedagogía de las Ciencias*. Compilador Luis Alfonso Palau Castaño. Medellín. Secretaría de Educación y Cultura de Antioquia 1994: 49-63.
8. **Canguilhem G.** Op. cit. p. 61.
9. **Donoghue HD, Spigelman M, Greenblatt CL, Lev-Maor G, Kahila Bar-Gal G, Matheson C, et al.** Tuberculosis: from prehistory to Robert Koch, as revealed by ancient DNA. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 584-92.
10. **Nerlich AG, Lösch S.** Paleopathology of human tuberculosis and the potential role of climate. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2009; 2009. <http://dx.doi.org/10.1155/2009/437187>
11. **Donoghue H.** Human tuberculosis an ancient disease. As elucidated by ancient microbial biomolecules. *Microbes Infect* 2009; 11: 1156-62.
12. **Donoghue H.** *Ibid.*
13. **Blaser MJ, Kirschner D.** The equilibria that allow bacterial persistence in human hosts. *Nature* 2007; 449 (7164): 843-9.
14. **Donoghue H.** Op. cit.
15. **Armelagos GJ, Brown PJ, Turner B.** Evolutionary historical and political economic perspectives on health and disease. *Soc Sci Med* 2005; 61(4): 755-65.
16. **Nerlich AG, Lösch S.** Op. cit.
17. **Donoghue H.** Op. cit.
18. **WHO 2008.** Op. cit.
19. **Hirsh AE, Tsolaki AG, DeRiemer K, Feldman MW, Small PM.** Stable association between strains of *Mycobacterium tuberculosis* and their human host populations. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101(14): 4871-6.
20. **Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, Besra GS, Lee OY-C, Gernaey AM, et al.** Detection and Molecular Characterization of 9000-Year-Old *Mycobacterium tuberculosis* from a Neolithic Settlement in the Eastern Mediterranean. *PLoS ONE* 2008; 3(10): e3426. <http://doi:10.1371/journal.pone.0003426>
21. **Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omais B, Marmiesse M, et al.** Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog* 2005;1(1): e5. <http://doi:10.1371/journal.ppat.0010005>
22. **Hershberg R, Lipatov M, Small PM, Sheffer H, Niemann S, Homolka S, et al.** High functional diversity in *Mycobacterium tuberculosis* driven by genetic drift and human demography. *PLoS Biol* 2008; 6(12): e311. <http://doi:10.1371/journal.pbio.0060311>
23. **Nerlich A, Lösch S.** Op. cit.
24. **Salo WL, Aufderheide AC, Buikstra J, Holcomb TA.** Identification of *Mycobacterium tuberculosis*. DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 9(6): 2091-941.
25. **Arriaza BT, Salo W, Aufderheide AC, Holcomb TA.** Pre-Columbian tuberculosis in Northern Chile: molecular and skeletal evidence. *Am J Phys Anthropol*. 1995; 98(1): 37-45.
26. **Konomi N, Lebwohl E, Mowbray K, Tattersall I, Zhang D.** Detection of mycobacterial DNA in Andean mummies. *J Clin Microbiol* 2002; 40(12): 4738-40.
27. **Gómez J, Prat S, de Souza.** Prehistoric tuberculosis in America: adding comments to a literature review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98 (Suppl 1): 151-9.
28. **Sotomayor H, Burgos J, Arango M.** Demostración de tuberculosis en una momia prehispánica colombiana por la ribotipificación del ADN de *Mycobacterium tuberculosis*. *Biomédica* 2004; 24 (Supl.): 18-26.
29. **Donoghue H.** 2009. Op. cit.
30. **Lawn S, Zumla A.** Tuberculosis. *Lancet*. 2011; 378 (9785): 57-72.
31. **O'Reilly LM, Daborn CJ.** The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tuber Lung Dis* 1995; 76 (Suppl 1): 1-46.
32. **Van Soolingen D, Hoogenboezem T, De Hass PE, Hermans PW, Koedam MA, Teppema KS, et al.** A Novel Pathogenic Taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex, Canetti: Characterization of an Exceptional Isolate from Africa. *Int J Syst Bacteriol* 1997; 47(4):1236-45.
33. **Hershkovitz I.** 2008. Op. cit.
34. **Donoghue H.** 2009. Op. cit.
35. **Donoghue HD.** 2004. Op. cit.
36. **Daniel T.** The history of tuberculosis. *Respir Med* 2006; 100(11): 1862-70.
37. **Daniel T.** *Ibid.*
38. **Mathema B, Kurepina N, Bifani P, Kreiswirth B.** Molecular epidemiology of tuberculosis: current insights. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19 (4): 658-85.
39. **Donoghue H.** 2009. *Ibid.*
40. **Daniel T.** 2006. Op. cit.
41. **Wheeler S.** Henry IV of France touching for scrofula, by Pierre Firens. *J Hist Med Allied Sci* 2003; 58 (1): 79-81.
42. **Doetsch RN.** Benjamin Marten and his "New Theory of Consumptions". *Microbiol Rev* 1978; 42(3): 521-8.
43. **Marten B.** A new theory of consumptions: more especially of a phthisis or consumption of the lungs. London, R. Knaplock: p. 1720. http://books.google.com.co/books?id=QQG1kPqyoTkC&printsec=frontcover&source=gs_b_s_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
44. **Marten B.** Traducción libre. 1720 *Ibid.* p 51: "The Original and Essential Cause, then, which some content themselves to call a vicious Disposition of the Juices, others a salt Acrimony, others a strange Ferment, others a malignant Humour (all which seem to me dark and unintelligible) may possibly be some cer-

- tain species of Animalcula or wonderfully minute living Creatures, that, by their peculiar Shape, or disagreeable Parts, are inimicable to our Nature; but however capable of subsisting in our Juices and Vessels, and which being drove to the Lungs by the Circulation of the Blood”.
45. **Laennec R.** *De L'Auscultation Médiante*. París: Brosson et Chaudé; 1819. <http://ia600208.us.archive.org/3/items/delauscultationm01laen/delauscultation-m01laen.pdf>
 46. **Daniel T.** René Theophile Hyacinthe Laennec and the founding of pulmonary medicine. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(5): 517-8. http://docstore.ingenta.com/cgi-bin/ds_deliver/1/u/d/ISIS/74008651.1/iatId/ijtd/2004/00000008/00000005/art00003/2EC1B6D555C50BD313673426046188E6883B79C484.pdf?link=http://www.ingentaconnect.com/error/delivery&format=pdf
 47. **Dubos R, Dubos J.** *The White plague: Tuberculosis Man and society*. USA: Rutgers University Press; 1952: 91-3. http://books.google.com.co/books?id=DcgZbgSOPBAC&printsec=frontcover&dq=The+white+plague&hl=en&sa=X&ei=fIWzUPDJF5OK9gTBw4C4AQ&redir_esc=y#v=onepage&q=The%20white%20plague&f=true
 48. **Dubos R, Dubos J.** 1952, *Ibíd.*
 49. **Ledermann W.** La tuberculosis antes del descubrimiento de Koch. *Rev Chil Infect. Edición aniversario* 2003; 46-4.
 50. **Daniel T.** 2006. *Op. cit.*
 51. **Dubos R, Dubos J.** 1952. *Op. cit.*
 52. **Romero C.** La tuberculosis en la época del romanticismo europeo: Un recorrido literario. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2000; 13(1): 63-4.
 53. **Koch R.** Die Ätiologie der Tuberkulose. *Aus Berliner klinische Wochenschrift*, 1882; 15: 428-45. Disponible en: <http://edoc.rki.de/documents/rk/508-428-445/PDF/428-445.pdf>
 54. **Traducción libre de Koch. R. *Ibíd.*** *Die von Villemin gemachte Entdeckung, daß die Tuberkulose auf Tiere übertragbar ist, hat bekanntlich vierfache Bestätigung, aber auch anscheinend wohlbegründeten Widerspruch gefunden, so daß es bis vor wenigen Jahren unentschieden bleiben mußte, ob die Tuberkulose eine Infektionskrankheit sei oder nicht. Seitdem haben aber die zuerst von Cohnheim und Salomonsen, später von Baumgarten ausgeführten Impfungen in die vordere Augenkammer, ferner die Inhalationsversuche von Tappeiner und anderen die Übertragbarkeit der Tuberkulose gegen jeden Zweifel sichergestellt und es muß ihr in Zukunft ein Platz unter den Infektionskrankheiten angewiesen werden.*
 55. **Traducción libre de Villemin JA.** *Études sur la Tuberculosis*. París, J.-B. Baillière et Fils; 1868: 528-30. Première série. — Le 6 mars 1865, nous prenons deux jeunes lapins Agés de trois semaines environ, très-bien portants, tétant encore leur mère, et vivant avec elle dans une cage élevée au-dessus du sol et convenablement abritée. A l'un de ces lapins, nous insinuons, dans une petite plaie sous-cutanée, pratiquée derrière chaque oreille, deux petits fragments de tubercule et un peu de liquide puriforme d'une caverne pulmonaire, pris sur le poumon et l'intestin d'un phlhisique mort depuis trente-trois heures. Le 50 mars et le 4 avril, nous répétons l'inoculation d'une parcelle de tubercule. <http://ia701505.us.archive.org/27/items/39002055096565.med.yale.edu/39002055096565.med.yale.edu.pdf>
 56. **Novelprize.** Robert Koch - Biography. [Fecha de acceso: 7 de Octubre de 2011]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1905/koch.html
 57. **Tuell J.** El viajero que cazaba microbios: Robert Koch (1843-1910). Asociación Española de vacunología. 2005 [Fecha de acceso: 1 de Octubre de 2011]. Disponible en: <http://www.vacunas.org/images/stories/recursos/profesionales/temasactuales/2005/temaNov2005.pdf>
 58. **Hurt L.** Koch R. A founding father of biology. *Prim Care Update OB/GYNS* 2003; 10(2): 73-4.
 59. **Hurt L.** *Ibíd.*
 60. **Ligon BL, Robert Koch.** Nobel Laureate and Controversial Figure in Tuberculin. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13(4): 289-99.
 61. **Nobelprize.** 2012. *Op. cit.*
 62. **Nobelprize.** 2012. *Ibíd.*
 63. **Blevins S, Bronze M, Robert Koch and the golden age of bacteriology.** *Int J Infect Dis.* 2010; 14(9):e744-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2009.12.003>
 64. **Nobelprize.org.** 2012. *Op. cit.*
 65. **Kaufmann S, Schaible U.** 100th anniversary of Robert Koch's Nobel Prize for the discovery of the tubercle bacillus. *Trends Microbiol* 2005;13(10): 469-75.
 66. **Sakula A, Robert Koch.** Centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Thorax* 1982; 37(4): 246-51.
 67. **Blevins S, Bronze M.** 2010. *Op. cit.*
 68. **Pérez Miravete A.** Vida y obra de Roberto Koch. *Premio Nobel de Fisiología y Medicina 1905. Bol Med Hosp Infant Mex* 2001; 58(8): 589-98.
 69. **Hurt L.** 2003. *Op. cit.*
 70. **Kaufmann S, Schaible U.** 2005. *Op. cit.*
 71. **Nobelprize.org.** 2012. *Op. cit.*
 72. **Dworkin M.** 2011. Robert Koch: From obscurity to glory to fiasco. *Journal of opinions, ideas and essays*, 2011. [Fecha de acceso: 1 de Febrero de 2012] Disponible en: <http://conservancy.umn.edu/bits-tream/11299/116260/5/Dworkin-1-2013.pdf>
 73. **Dworkin M.** 2011, *Ibíd.*
 74. **Friedman M, Friedland G.** *Los diez mayores descubrimientos de la medicina*. Barcelona: Paidós 1999: 73-4.

75. **Nobelprize.org**. 2012. Op. cit.
76. **Hurt L**. 2003. Op. cit.
77. **Sakula A**. 1982. Op. cit.
78. **Ligon BL**. 2002. Op. cit.
79. **Pasteur L**. Mémoire sur les corpuscules organisés qui existent dans l'atmosphère. Examen de la doctrine des générations spontanées. Ann de Sc naturelles 1861; 44:5-98. Disponible en: <http://www.archive.org/stream/AnnalesdesScien07grasgoog#page/n107/mode/thumb>
80. **Kaufmann S, Schaible U**. 2005. Op. cit.
81. **Lister J**. An Address on the Present position of anti-septic surgery. Br Med J. 1890; 2(1546):377-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2208046/pdf/brmedj04635-0007.pdf>
82. **Anónimo**. Citado por Ligon BL. 2002. Op. cit. Disponible en: <http://hncbc.nih.gov/apdb/phsHistory/resources/pdf/anthrax.pdf>
83. **Münch R, Robert Koch**. Microbes Infect 2003; 5(1): 69-74.
84. **Letter from Koch to Cohn**. April 22. 1876. En: Heymann B, Robert Koch, vol. 1. 1843-1882, Leipzig, 1932: pp. 148, 159. Citado por: Münch R. *Ibid.*
85. **Heyman B, Robert Koch**. 1 Akademische Verlagsgesellschaft. Leipzig, 1932. pp. 138-47, 150-1, 153-4. Citado por: Münch R. 2003. *Ibid.*
86. **Henle J**. Handbuch der rationellen Pathologie. 2ª ed. Braunschweig (1846-1853) 4: 459. Citado por Münch R. 2003. *Ibid.*
87. **Koch R**. Die Aetiologie der Milzbrand-Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des *Bacillus Anthracis*, Beiträge zur Biologie der Pflanzen 1 (1876) 277-308. Citado por Münch R. 2003 *Ibid.*
88. **Brock TD**. Robert Koch. A life in medicine and bacteriology. American Society for Microbiology, 1999. Citado por: Hurt L. 2003. Op. cit.
89. **Letter from Cohn to the ministry of education and medical affairs, quoted in: R. Harms, Robert Koch, Arzt und Forscher**. Gütersloh 1967, pp. 163-4. Citado por: Münch R. 2003. Op. cit.
90. **Ligon BL**. 2002. Op. cit.
91. **Ligon BL**. *Ibid.* 91.
92. **Blevins S, Bronze M**. 2010. Op. cit.
93. **Blevins S, Bronze M**. 2010. Op. cit.
94. **Münch R**. 2003. Op. cit.
95. **Sakula A**. 1982. Op. cit.
96. **Tuell J**. 2005. Op. cit.
97. **Sakula A**. 1982. Op. cit.
98. **Fleck L**. 1986. Op. cit. p 61.
99. **Ahmad S**. New approaches in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. Respir Res. 2010; 11(1):169.
100. **Sakula A**. 1982. Op. cit.
101. **Münch R**. 2003. Op. cit.
102. **Sakula A**. 1982. Op. cit.
103. **Münch R**. 2003. Op. cit.
104. **Krause AK**. Introduction to the aetiology of tuberculosis. Am Rev Tuberc 1932; 25: 285-98.
105. **Sakula A**. 1982. Op. cit.
106. **Murray J**. *Ibid.*
107. **Murray J**. *Mycobacterium tuberculosis* and the Cause of Consumption. From Discovery to Fact. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 1086-8.
108. **Murray J**. *Ibid.*
109. **Dworkin M**. 2011. Op. cit.
110. **Sakula A**. 1982. Op. cit.
111. **Daniel TM**. Captain of death: the story of tuberculosis. Rochester, NY: University of Rochester Press; 1997. Citado por Murray J. Op. cit.
112. **Murray J**. 2004. Op. cit.
113. **Murray J**. *Ibid.*
114. **Kaufmann S**. A short history of Robert Koch's fight against tuberculosis: Those who do not remember the past are condemned to repeat it. Tuberculosis (Edinb) 2003; 83(1-3):86-90.
115. **Henneberg G, Robert Koch**. In: W. Treue/R. Winau (Hg.) Mediziner (= Berlinische Lebensbilder. hg. von W. Ribbe. Bd. 2), Berlin. 1987. pp 213-232. Citado por Münch R. 2003. Op. cit.
116. **Murray J**. 2004. Op. cit.
117. **Koch R**. Die Aetiologie der Tuberculose: Berlin klin Wschr 1882; 19:221-230: translation by Pinner B, Pinner M. Am Rev Tuberc 1932;25:298-323. Citado por Murray J. 2004. Op. cit.
118. **Murray J**. *Ibid.*
119. **Traducción libre del texto citado por Sakula A**. 1982. Op. cit: "*With regard to tuberculosis, it was to be expected that the discovery of pathological organisms might be attended with unusual difficulty, since many attempts had been made to demonstrate them without producing satisfactory results. I began my investigations, using material in which the infective organism would surely be expected, as for example in fresh growing grey tubercles from the lungs of animals which had died three to four weeks after infection. From such lungs, hardened in alcohol, sections were prepared and for the proof of the bacteria, the usual methods were employed. Also grey tubercles were crushed, spread on cover glass, dried and tested for the presence of micro-organisms. Efforts to find other microorganisms in these preparations were unsuccessful.*"
120. **Traducción libre del texto citado por Sakula A**. 1982. Op. cit.
121. **Murray J**. 2004. Op. cit.
122. **Münch R**. 2003. Op. cit.
123. **Sakula A**. 1982. Op. cit.
124. **Koch R**. Die Aetiologie der Tuberculose. (Nach einem in der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 24.

- März 1882. gehaltenem Vortrage). Berliner klin. Wochenschr 1882;19(15):221-30. Disponible en: <http://edoc.rki.de/documents/rk/508-428-445/PDF/428-445.pdf>
- 125. Koch R.** Die Ätiologie der Tuberculose. Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt 1884; 2: 1-88.
- 126. Doronsoro I, Torroba L.** Microbiología de la tuberculosis. An Sist Sanit Navar 2007; 30(Supl.2): 67-85.
- 127. Hayward D.** Functional and genetic study of *M. tuberculosis* Glutamine Synthetase (GS) and other factors possibly involved in gs metabolism. Tesis de doctorado. Stellenbosch, Stellenbosch University, 2007. Disponible en: <http://scholar.sun.ac.za/handle/10019.1/21883>
- 128. Gradmann C.** A harmony of illusions: clinical and experimental testing of Robert Koch's tuberculin 1890-1900. Stud Hist Philos Biol Biomed Sci 2004; 35(3): 465-81.
- 129. Burke D.** Of postulates and peccadilloes: Robert Koch and vaccine (tuberculin) therapy for tuberculosis. Vaccine 1993; 11(8): 795-804.
- 130. Dworkin M.** 2011. Op. cit.
- 131. Dworkin M.** 2011. *Ibíd.*
- 132. Dworkin M.** 2011. *Ibíd.*
- 133. Mollers B.** 1950. Robert Koch. Persönlichkeit und Lebenswerk. 1843-910. Hanover, Schmorl und von Seefeld. P.556. Citado por Dworkin M. 2011. *Ibíd.*
- 134. Ligon BL.** 2002. Op. cit.
- 135. Koch R.** 1890. Weitere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 13 Nov. 1029-32.
- 136. Vilaplana C, Cardona PJ.** Tuberculin immunotherapy: its history and lessons to be learned. Microbes and Infection 2010; 12(2): 99-105.
- 137. Dworkin M.** 2011. Op. cit.
- 138. Koch R.** Weitere Mitteilung über das Tuberkulin. Aus Deutsche Medizinische Wochenschrift 1891; 43:673-82. Disponible en: <http://edoc.rki.de/documents/rk/508-673-682/PDF/673-682.pdf>
- 149. Dworkin M.** 2011. Op. cit.
- 140. Gradmann C.** 2004. Op. cit.
- 141. Fleck L.** 1986. Op. cit. p. 74.
- 142. Gradmann C.** Robert Koch and the pressures of scientific research: Tuberculosis and Tuberculin. Med Hist 2001; 45(1): 1-32.
- 143. Bynum B.** The McKeown thesis. The Lancet, 2008; 371(9613):644.
- 144. Burke D.** 1993. Op. cit.
- 145. Ligon BL.** Op. cit.
- 146. Burke D.** 1993. *Ibíd.*
- 147. Burke D.** 1993. *Ibíd.*
- 148. Burke D.** 1993. *Ibíd.*
- 149. Nobelprize.** 2012. Op. cit.
- 150. Kaufmann S, Schaible U.** 2005. Op. cit.
- 151. CDC.** 2012. Historia del Día Mundial de la Tuberculosis. [Fecha de acceso: Mayo de 2012]. Disponible en: http://www.cdc.gov/tb/esp/WorldTBDay/history_es.htm