

La tuberculosis en la historia hasta Robert Koch

Tuberculosis in history until Robert Koch

José-Tomás Gómez Sáenz: Médico de familia. Centro de Salud de Nájera, La Rioja.

Luz-Marina Rivera Castro: Médica de familia. Centro de Salud de Belorado, Burgos.

Héctor-Jesús Carvajal Rodríguez: Médico de familia. Centro de Salud de San Adrián, Navarra.

Jaione González Aguilera: Médica de familia. Centro de Salud de Alfaro, La Rioja.

Correspondencia: jtgomez@riojasalud.es

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infecciosa causada por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC). *Mycobacterium tuberculosis* y *M. bovis* son responsables de la mayoría de los casos de TBC en los humanos¹.

La TBC ha infectado a la humanidad desde las primeras civilizaciones. El descubrimiento del agente causal, *M. tuberculosis* y de diversos antibióticos han contribuido al control de la enfermedad. El proceso de urbanización asociado a la pobreza y la polución ambiental, las migraciones, el virus de la inmunodeficiencia humana y la resistencia de la TBC a los fármacos, han ocasionado un nuevo incremento de la enfermedad.

En 2022 fue, tras el coronavirus, la segunda causa de muerte de origen infeccioso en el mundo. En 2023 afectó a unas 7,5 millones de personas, de las que fallecieron 1,3 millones (unos 167 000 entre los VIH)². La infección afecta a casi 2 billones de personas, un cuarto de la población mundial^{1,3}.

HISTORIA

El género *Mycobacterium* se originó hace unos 150 millones de años. Un antepasado del *M. tuberculosis* infecta a los primeros homínidos en África hace unos 3 millones de años, mientras que el antecedente de las modernas cepas de *M. tuberculosis* se

encuentra por primera vez hace unos 15 000-20 000 años en África oriental⁴. Antiguas teorías defendían que los humanos adquirieron la TBC a través del ganado, durante la domesticación del mismo en el Neolítico, por la adaptación de alguna cepa de *M. bovis*. Pero los avances biomoleculares han demostrado que el *M. tuberculosis* es de origen exclusivamente humano, no una adaptación del *M. bovis*^{1,5}.

Las primeras evidencias paleopatológicas en humanos datan del 8000 antes de Cristo (a. C.), aunque alteraciones en el cráneo de un fósil atribuido a un *Homo erectus* halladas en Turquía presentan hallazgos inespecíficos compatibles con leptomeningitis tuberculosa, datados hace medio millón de años, similares a las encontrados en extintos bisontes de hace 17 000 años¹.

El Neolítico inicial abarca del 7000 al 5500 a. C. y se caracteriza por ser el momento en el que los seres humanos comenzaron su transición de la economía de los cazadores y recolectores a la de la agricultura y la ganadería. De este periodo tenemos evidencias de casos de TBC en Oriente Medio con hallazgos de osteoartropatía pulmonar hipertrófica, caracterizada por periostitis proliferativa de huesos largos y deformación de los dedos de las manos y de los pies en palillo de tambor en sujetos del sur de la actual Siria (7500 a. C.) y en Atlit Yam (Israel) (5500 a. C.)⁶.

Los primeros hallazgos europeos datan del Neolítico inicial, a partir de unas vértebras dorsales de un adulto encontradas en un cementerio en Heidelberg,

en el que se apreciaban destrucciones en cuerpos vertebrales, características del mal de Pott, datadas hacia el 5000 a. C.⁷.

El Neolítico medio (5500-4000 a. C.) se caracteriza por un mayor desarrollo de la agricultura y la ganadería, junto a la domesticación de los animales. En él se inicia la alfarería y aparecen las primeras clases sociales. A esta época se corresponden también casos de *serpens endocrania symmetrica* (SES) (Figura 1) descritas por Greenwald y Hershkovitz a finales del siglo XX. Consiste en una lesión ósea en la tabla endocraneal, definida como áreas irregulares de aspecto laberíntico y un patrón ramificado similar a los deltas de los ríos, que no afectan a la región temporal. SES se asocia a TBC e infecciones respiratorias crónicas⁸.

A lo largo de la historia, la TBC se ha conocido como tisis (del griego *phthisis*) o consunción, desde Hipócrates hasta el siglo XVIII; la muerte blanca y la gran plaga blanca, durante el siglo XIX; así como con diversas denominaciones que recuerdan el horror y la desesperación que la enfermedad conllevaba, como el ladrón de la juventud, el capitán de la muerte de todos los hombres, la tos del cementerio o el mal del

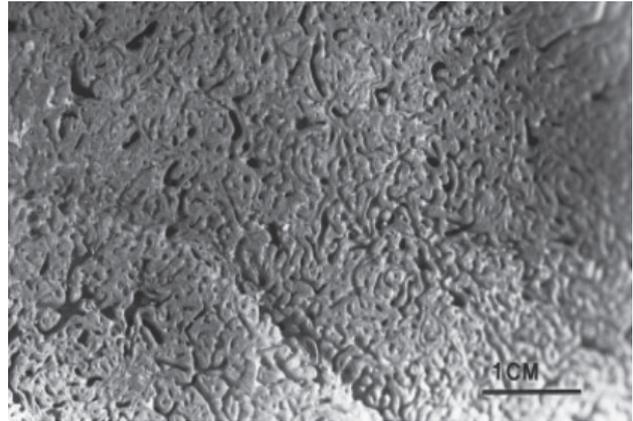


Figura 1. *Serpens endocrania symmetrica*. Ampliación de la región parietal, que muestra canales ramificados excavados que producen una apariencia laberíntica

Fuente: Hershkovitz I, Greenwald CM, Latimer B, Jellema LM, Wish-Baratz S, Eshed V, et al. *Serpens endocrania symmetrica* (SES): a new term and a possible clue for identifying intrathoracic disease in skeletal populations. *Am J Phys Anthropol*.

rey⁹. El español Castelví acuñó el muy descriptivo nombre de la hemoptisis del orinal.

Las primeras referencias escritas compatibles con TBC las encontramos en Asia hace unos 3300 años¹⁰,

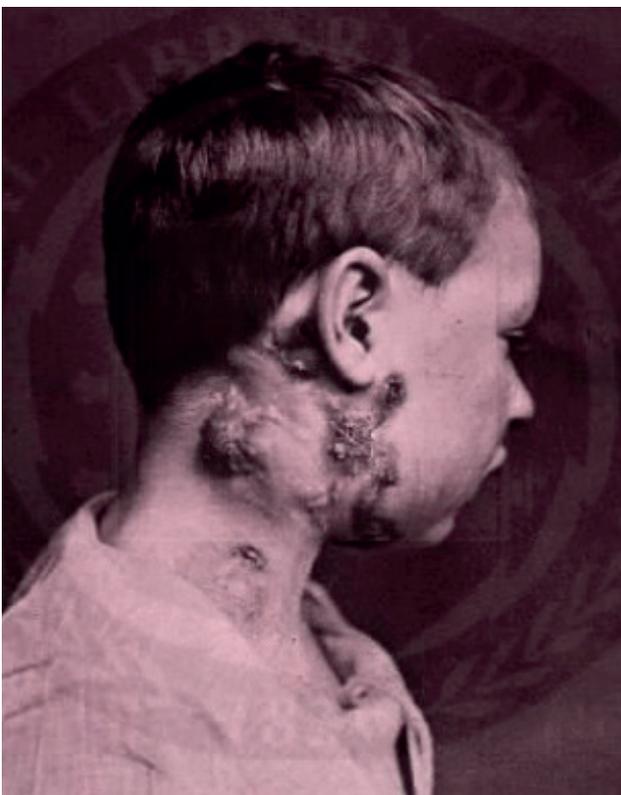


Figura 2. Escrófula

Fuente: Bramwell, Byrom Edinburgh, Constable, 1893 Atlas of Clinical Medicine.



mientras que la primera mención a la tuberculosis la realiza el historiador Heródoto de Halicarnaso en el 440 a. C. dentro de su obra *Historiae*. El término griego *phthisis*, además de la TBC, incluía clínica compatible con empiema y abscesos pulmonares.

La tuberculosis como tal no se menciona en los papiros egipcios, pero sí la presentación clínica de la escrófula (Figura 2). Algunas descripciones compatibles con la enfermedad las encontramos en el código de Hammurabi, en uno de los primeros tratados de medicina de China, Huang Ti Nei-Ching del tercer milenio a. C., en la *Odisea* e incluso en la Biblia (deuteronomio y levítico), donde se la llama *schachepheth*.

El primer paciente identificado que padeció la TBC fue el sacerdote de Amon de la Dinastía XXI egipcia, Nesperehân (3000-2400 a. C.). Su momia, descubierta en 1881, presentaba la típica destrucción ventral de las vértebras torácicas bajas, con la consiguiente giba, junto con absceso en psoas (Figura 3)¹¹. La presencia de *M. tuberculosis* se objetiva en más del 80 % de las momias que manifestaban las características lesiones del mal de Pott y hasta en el 18 % de las que no las presentaban, lo que sugiere una elevada prevalencia de la TBC en el antiguo Egipto⁶.

En la antigua Grecia, la TBC era conocida como tisis. Hipócrates, en el 460 a. C., reflejó en su *Corpus*

Hipocraticum que: «La tisis es la enfermedad más extendida y fatal de todos los tiempos», reflejando un cuadro clínico caracterizado por supuración pulmonar y su posterior ulceración, así como la predilección por adultos jóvenes. Al observar que la enfermedad era más frecuente en hijos de padres afectados de la misma creyó que tenía un patrón hereditario, teoría que se mantuvo hasta el siglo XVIII. Sin embargo, Isócrates propuso por primera vez la posibilidad de contagio entre humanos, mientras que Aristóteles la intuyó como enfermedad contagiosa al observar la transmisión en animales y sugerirla en humanos a través de la respiración⁴.

En época romana, la tuberculosis es mencionada por Areteo de Capadocia, que no reconoce la misma etiología entre las manifestaciones pulmonares y extrapulmonares, como el mal de Pott o la escrófula, si bien describen la asociación de la tisis con la consunción, la hemoptisis o el empiema. Galeno de Pérgamo, en el siglo II d. C., consideraba la TBC contagiosa e hizo una descripción precisa de la enfermedad: fiebre vespertina, sudoración, laxitud, dolor torácico y hemoptisis como signo patognomónico. Recomendaba tratarla con aire fresco, gárgaras de ácido tánico mezclado con miel, opio, leche de burra o humana, hígado de lobo, orina de elefante, reposo y viajes por



Figura 3. Momia del sacerdote de Amon, Nesperehân

Fuente: Müller A. La medicina en el antiguo Egipto. *Rev Soc Venez Hist Med.* 2019;68(1-2):1-13.

mar¹². En esta época, se prohibía a los médicos visitar y examinar a los pacientes con tisis con el fin de proteger su salud y prestigio.

Tras la caída del Imperio romano, la TBC se extendió por toda Europa entre los siglos VIII y XIX como los demuestran múltiples hallazgos arqueológicos⁴.

En la Edad Media se describe la escrófula como forma de TBC. El término escrófula deriva de un diminutivo de la palabra latina *scrofae*, que significaba puerca, dado que el aspecto del cuello de los pacientes escrofulosos recordaba al de la papada de un cerdo. La enfermedad en Francia e Inglaterra se conocía como «el mal del rey» y se creía que se podía curar con el toque real (Figura 4). Los primeros antecedentes del toque real se remontan al año 496 de nuestra

era. Esta prerrogativa se atribuyó al rey Clodoveo tras su conversión al cristianismo. Esta práctica fue mencionada por Shakespeare en *Macbeth* y se extendió en el tiempo hasta 1712 en Inglaterra, durante el reinado de la reina Ana, aunque fue su sucesor, el rey Jorge I, quien la abolió; en Francia cesó a partir de 1825⁴. Tal fue la profusión de este tipo de ritos que llegaron a establecerse especialidades por monarquías: la del rey de Hungría era la ictericia, la del rey de España la locura, la de Olaf de Noruega el bocio y las de Inglaterra y Francia la escrófula y la epilepsia.

Hay evidencias irrefutables de la presencia de TBC en el Nuevo Mundo anteriores al descubrimiento de América¹³. El hallazgo del *M. tuberculosis* en antiguas momias de Perú datadas en el 700 de nuestra era

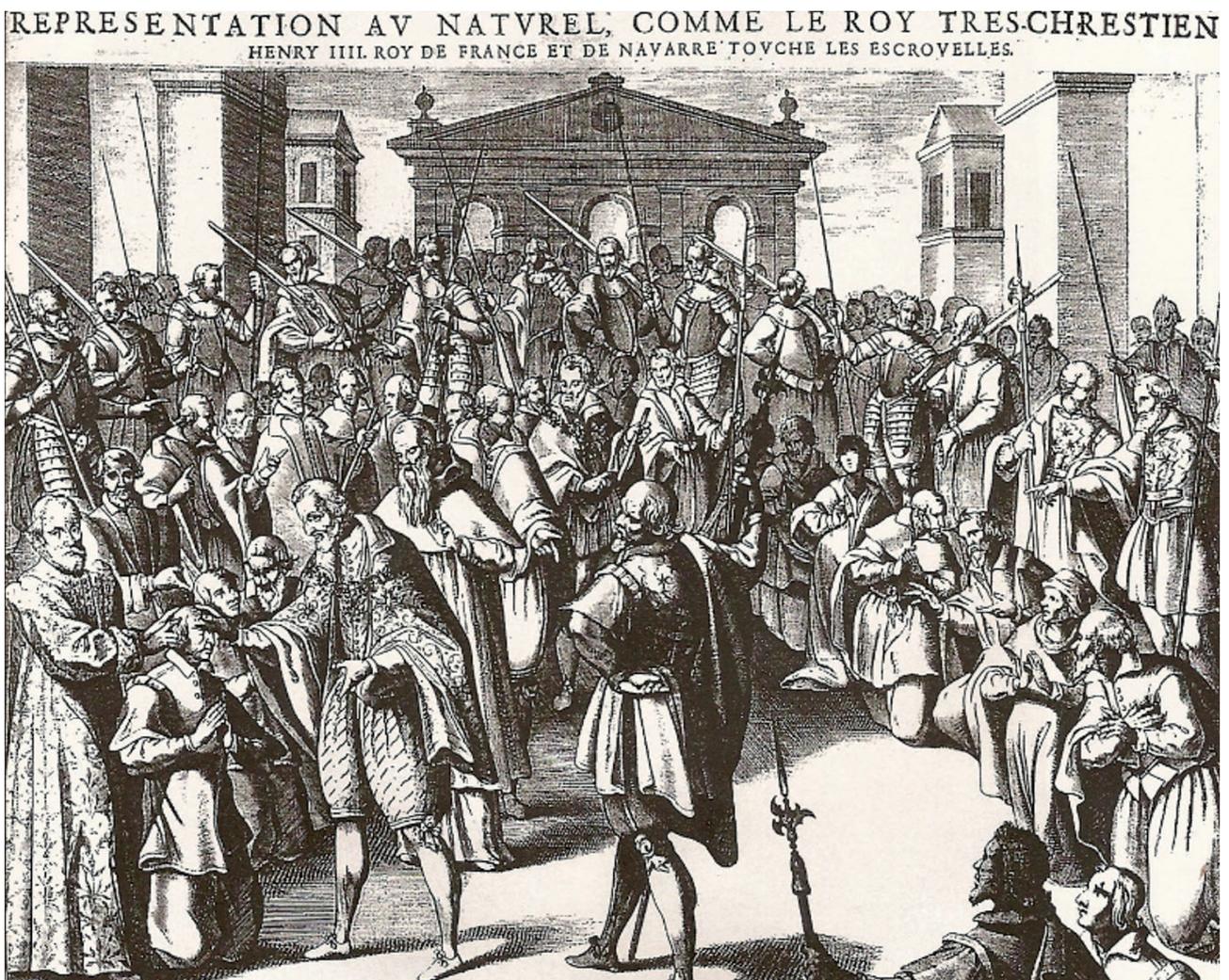


Figura 4. El «toque real». Enrique IV tocando a 575 enfermos en Reims durante la Semana Santa de 1606. Grabado de Pierre Firrens

Fuente: Princes and Princely Culture 1450–1650. Gosman M, Macdonald A, Vanderjagt A (eds.). Brill. Boston; 2003. 139-144.

confirman su presencia¹. La frecuencia de estos hallazgos es mucho mayor en Suramérica que en Me-soamérica¹⁴.

La naturaleza infecciosa de la enfermedad fue ganando aceptación y por este motivo, Girolamo Fracastoro a principios del XVI habló por primera vez de *seminaria contagiorum*, cuerpos vivos e invisibles específicos para cada enfermedad. En Padua se publicó en 1621 un edicto en el que se prohibía a los judíos la venta de ropa y muebles procedentes de fallecidos por tisis¹⁵; y la república de Lucca en 1733 obligó a declarar a los fallecidos por tisis. En Reims hay notas sobre el Hospital de San Marcos, que en 1654 acogía únicamente a pacientes con escrófula¹⁵.

La epidemia de tuberculosis en Europa se inicia en el siglo XVII, con la mayor intensidad a finales del XVIII y principios del XIX. Así, a principios del siglo XIX, las tasas de mortalidad en Londres, Estocolmo y Hamburgo rondaban los 800-1000 casos por cada 100.000 habitantes^{9,10}. Las malas condiciones asociadas al inicio de la Revolución Industrial hicieron que la tuberculosis fuera la primera causa de muerte en Europa entre 1850 y 1900, afectando de forma dispar a las clases sociales. En París, la mortalidad en los barrios obreros alcanzaba a 1040 individuos por cada 100.000, mientras que en los Campos Elíseos afectaba a 110 de cada 100.000 habitantes. Esta observación impulsó medidas de urbanismo (calles anchas, limpieza de las mismas...) junto con importantes reivindicaciones obreras⁷.

Los hallazgos anatomopatológicos en los que se describen los tubérculos, su progresión a abscesos y

posterior cavitación y empiema se deben a Sylvius en su obra *Opera Medica* de 1679, en la que describe la asociación entre tisis y escrófula, aunque considerándolas como enfermedades hereditarias⁹. Sylvius pensaba que los tubérculos eran ganglios linfáticos alterados por la enfermedad, lo que hizo que la tisis se interpretara por algunos autores, como Virchow, como una enfermedad tumoral. A finales del XVII, Manget hizo la observación de que, junto con los tubérculos de varios milímetros, existían otros del tamaño de una semilla de mijo, *millet* en francés, lo que dio lugar a la denominación de tuberculosis miliar^{12,23}. El patólogo escocés Matthew Baillie, que también murió por TBC, describió la naturaleza caseosa (*cheese-like*) de los abscesos tísicos.

La exploración física moderna comienza con el médico austriaco Leopold von Auenbrugger (1722-1809), creador de la percusión pulmonar.

Durante los siglos XVIII y XIX la enfermedad afectó a muchos artistas célebres, músicos y literarios, por eso se la denominó la enfermedad del romanticismo y se constituyó como un ideal de belleza por la palidez de la piel del enfermo. Al mismo tiempo, empezó a conocerse como la peste blanca. Múltiples artistas reflejaron en sus obras a conocidas pacientes con tuberculosis. Boticelli representa en cuadros como *El nacimiento de Venus* o *Alegoría de la Primavera* a Simonetta Vespucci, fallecida por TBC a los 21 años. El arquetipo de la belleza tísica fue María Duplessis (Figura 5), una cortesana francesa fallecida por TBC a los 23 años en 1847, que inspiró *La Dama de las Camelias* del menor de los Dumas o *La Traviata* de Verdi¹⁷. Por



Figura 5. Personajes e hitos en la historia de la TBC

De izq. a dcha. María Duplessis (pintada por Édouard Viénot en 1884), estetoscopio de Laënnec (Science Museum, Londres) y Robert Koch (tomada en 1900).

otro lado, en las hermanas Brontë vemos la cara triste de la tuberculosis¹².

El siglo XIX fue el siglo de oro en la historia de la TBC. El médico francés René Laënnec (1781-1826) elaboró un instrumento cónico de madera al que llamó estetoscopio (Figura 5), que revolucionó la forma tradicional de la auscultación de los pacientes. En 1819, publicó el *Tratado de la auscultación mediata* en el que analizaba los ruidos que escuchaba, acuñando los términos de estertores, crepitantes, pectoriloquia, egofonía o soplos que utilizamos en la actualidad. Además, relacionó las lesiones anatómicas con los signos descritos. Laënnec, que falleció por tuberculosis, estableció la patocronia de la enfermedad desde el pequeño tubérculo gris hasta la caverna pulmonar⁷.

El cirujano inglés Percivall Pott (1714-1788) describió las características de la tuberculosis espinal como «esa parálisis de los miembros inferiores, acompañada de curvatura de la columna». A partir de esto se conoce como la enfermedad de Pott¹⁸. El médico francés Jean Villemin (1827-1892) demostró la naturaleza infecciosa de la enfermedad inoculando material tuberculoso humano a conejos de laboratorio que quedaron infectados. Por otro lado, al alemán Schönlein se le atribuye la denominación de la enfermedad como *tuberculosis* en 1834, si bien no la asoció a la escrófula⁹.

Robert Koch (1843-1910) (Figura 5) inició a los 28 años sus estudios de microbiología gracias al regalo de un microscopio por parte de su esposa. En 1876 dilucidó la etiología y epidemiología del carbunco, lo que le valió el traslado de Wolstein a Berlín.

En la tarde del 24 de marzo de 1882, impartió la conferencia *Die Ätiologie der Tuberkulose* (la etiología de la tuberculosis) en el Instituto de Fisiología de la Universidad de Berlín. Su conferencia se publicó en el *Berliner Medizinische Wochenschrift* y el 22 de abril en *The Times*. En ella no solo demostró la presencia del *M. tuberculosis*, sino también lo que actualmente conocemos como los postulados de Koch, que indican que para señalar un agente causal de cualquier enfermedad se requiere, además de su identificación morfológica, su aislamiento, cultivo y, finalmente, reproducción de la enfermedad. Obtuvo el Premio Nobel de Medicina en 1905.

En sus experimentos iniciales inoculaba *M. tuberculosis* en el abdomen de conejillos de indias. La secuencia era siempre la misma: al día siguiente los animales presentaban una lesión costrosa en el lugar de la inoculación, que no se modificaba en los siguientes ocho días, tras la que aparecía bien un nódulo o, más frecuentemente, una úlcera poco profunda. A las dos semanas se producía un crecimiento de los ganglios regionales con diseminación generalizada de la TBC entre las 4-8 semanas posteriores. A los supervivientes les reinyectó con el mismo material, y a los dos días les aparecieron lesiones necróticas en el lugar de la inyección con descamación posterior. Esta secuencia de eventos fue la primera demostración de la hipersensibilidad retardada o mediada celularmente, conocida como fenómeno de Koch^{10,19}.

En 1882 Koch descubrió el bacilo de esta enfermedad. A partir de material de pacientes con tuberculosis, consiguió teñir *M. tuberculosis* con azul de metileno. *M. Tuberculosis*, como el resto de micobacterias, posee una pared celular compuesta por lípidos y glucolípidos, que la hace resistente a productos químicos y enzimas, dificultando su tinción. Con la tinción empleada las bacterias se teñían de azul. Posteriormente, Paul Ehrlich empleó otro medio de tinción con anilina, fucsina y violeta de genciana, con lo que los bacilos se teñían de rojo. Franz Ziehl sustituye la anilina por fuchsina y Friedrich Neelsen introduce ácido nítrico, con lo que *M. tuberculosis* se tiñe de un rojo brillante. Esta tinción se conoce como la tinción de Ziehl-Neelsen. La pared del bacilo tiene la propiedad de resistir la decoloración por ácidos y alcoholes, por lo que se le reconoce como bacilos ácido-alcohol resistentes^{9,20}.

Inicialmente, Koch lo denominó como bacilo tuberculoso y pasó a ser conocido popularmente como bacilo de Koch y la tuberculosis pasó a ser conocida como enfermedad de Koch. El bacilo pasó a llamarse oficialmente *Bacterium tuberculosis* por Friedrich Wilhelm Zopf en 1883, cambió a *Bacillus tuberculosis* por Edward Emmanuel Klein en 1884 y, finalmente, a *Mycobacterium tuberculosis* por K. B. Lehman y R. Neumann en 1896, tras considerarlo perteneciente a un nuevo género: *Mycobacterium*⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Buzic I, Giuffra V. The paleopathological evidence on the origins of human tuberculosis: a review. *J Prev Med Hyg.* 2020;61(1s1):E3-E8. Disponible en: <https://www.jpmmh.org/index.php/jpmmh/article/view/1379>
- 2 WHO. Global tuberculosis report 2023 [Internet]. 2023 [citado 13 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1>
- 3 Donoghue HD. Paleomicrobiology of Human Tuberculosis. Drancourt M, Raoult D, editores. *Microbiol Spectr.* 12 de agosto de 2016;4(4):4.4.11.
- 4 Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* 2017;58(1):E9-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5432783/>
- 5 Cartes Parra JC. Breve historia de la tuberculosis. *Rev Médica Costa Rica Centroamérica.* 2013;LXX(605):145-50. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=40692>
- 6 Zink AR, Molnár E, Motamedi N, Pálfy G, Marcsik A, Nerlich AG. Molecular history of tuberculosis from ancient mummies and skeletons. *Int J Osteoarchaeol.* 2007;17(4):380-91. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/oa.909>
- 7 Báguena Cervellera MJ. La tuberculosis en la historia. *Anales (R Acad Med Comunitat Valencia).* 2011;(12):1-8. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4394265>
- 8 Hershkovitz I, Greenwald CM, Latimer B, Jellema LM, Wish-Baratz S, Eshed V, et al. *Serpens endocrania symmetrica (SES): a new term and a possible clue for identifying intrathoracic disease in skeletal populations.* *Am J Phys Anthropol.* 2002;118(3):201-16. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajpa.10077>
- 9 Frith J. History of Tuberculosis. Part 1 – Phthisis, consumption and the White Plague. *J Mil Veterans Health.* 2014;22(2):29-35. Disponible en: <https://jmvh.org/article/history-of-tuberculosis-part-1-phthisis-consumption-and-the-white-plague/>
- 10 Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med.* 2006;100(11):1862-70. Disponible en: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(06\)00401-X/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(06)00401-X/fulltext)
- 11 Müller A. La medicina en el antiguo Egipto. *Rev Soc Venez Hist Med.* 2019;68(1-2):1-13. Disponible en: <https://revista.svhm.org.ve/ediciones/2019/1-2/art-5/>
- 12 Palacios Sánchez L, Palacios Espinosa X, Botero Meneses JS, Gómez Carvajal AM. Breve historia de la tuberculosis meníngea. *Salud Uninorte Barranquilla Col.* 2023;39(3):196-207. Disponible en: <https://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/view/14669>
- 13 Idrovo AJ. Raíces históricas, sociales y epidemiológicas de la tuberculosis en Bogotá, Colombia. *Biomédica.* 2004;24(4):356. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1285>
- 14 Acuña Alonzo V, Rosetti F, Barquera JR, Granados J. Una visión evolutiva de la tuberculosis en las poblaciones humanas. *Salud en Tabasco.* 2005;11(3):387-93. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48711305>
- 15 Sabbatani S. L'intuizione di Girolamo Fracastoro sul contagio della tisi ed i suoi oppositori. Storia di un'idea. Historical insights into tuberculosis. *Infez Med.* 2004;(4):284-91. Disponible en: https://www.infezmed.it/index.php/article?Anno=2004&numero=4&ArticoloDaVisualizzare=Vol_12_4_2004_284
- 16 Schulz Contreras M. Historia de la tuberculosis pulmonar. *Rev Fac Med.* 1964;6(2):121-42. Disponible en: <https://www.revistas.unam.mx/index.php/rfm/article/view/73381>
- 17 Fernández Dueñas A. Aspectos románticos y míseros de la tuberculosis pulmonar. *Bol Real Acad Córdoba Cienc Bellas Let Nobles Artes.* 1996;(131):7-23. Disponible en: <https://helvia.uco.es/xmlui/handle/10396/8973>
- 18 Kishen TJ, Mughal N. Tuberculosis—History, Epidemiology, and Pathogenesis [Internet]. India: Thieme Medical Publisher. Disponible en: <https://www.thieme.in/image/pdf-10-08-2018/Sample%20chapter-STB.pdf>
- 19 Daniel TM. Robert Koch and the pathogenesis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2005;9(11):1181-2. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2005/00000009/00000011/art00003;jsessionid=sk0drdompsp2.x-ic-live-03>
- 20 Zaporojan N, Negrean RA, Hodişan R, Zaporojan C, Csep A, Zaha DC. Evolution of Laboratory Diagnosis of Tuberculosis [Internet]. *Medicine and Pharmacology;* 2023. Disponible en: <https://www.preprints.org/manuscript/202312.2269/v1>