

Robert Koch tenía razón. Hacia una nueva interpretación de la terapia con tuberculina

Pere J. Cardona

Unidad de Tuberculosis Experimental. Servicio de Microbiología. Fundació Institut per a la Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

Con motivo del centenario de la concesión del premio Nobel a Robert Koch, se vuelve a considerar un fracaso el tratamiento de la tuberculosis con tuberculina anunciado en Berlín, en 1890. Sin embargo, hoy en día hay información suficiente para suponer que esta terapia fue ampliamente utilizada hasta la segunda mitad del siglo xx, por lo que se debería estudiar su contribución en el declive de la mortalidad por tuberculosis experimentado en este período.

Además, la terapia con tuberculina ha inspirado al menos dos nuevas inmunoterapias, aunque buscando precisamente el efecto contrario: la supresión del fenómeno de Koch. Así, la inoculación de *Mycobacterium vaccae* polariza la respuesta inmunitaria hacia el tipo Th1; y la inoculación de RUTI evita la inmunodepresión local después de una quimioterapia de corta duración, sin inducir toxicidad.

Por esta razón, es necesaria una relectura de la contribución de Robert Koch a la terapia contra la tuberculosis, y un justo reconocimiento de su labor.

Palabras clave: Inmunoterapia. Tuberculina. Robert Koch. *Mycobacterium vaccae*. RUTI. Historia.

Robert Koch was right. Towards a new interpretation of tuberculin therapy

At the centenary of Robert Koch's Nobel Prize award, tuberculosis treatment with tuberculin, which was announced in Berlin in 1890, is still considered a failure. Nevertheless, there is now sufficient information supporting the idea that tuberculin therapy was widely used until the second half of the twentieth century; thus, the impact of this treatment should be studied and related to the decrease in tuberculosis-related mortality recorded in that period.

Moreover, tuberculin therapy has inspired at least two new immunotherapies; these, however, were directed

toward precisely the opposite effect: suppression of the Koch phenomenon. Thus, inoculation of *Mycobacterium vaccae* polarizes the immune response towards the Th1 type; and inoculation of RUTI avoids local immunodepression after short-term chemotherapy without inducing toxicity.

For this reason, Robert Koch's work on antituberculosis therapy should be reread and proper recognition given to his contribution in this field.

Key words: Inmunoterapia. Tuberculina. Robert Koch. *Mycobacterium vaccae*. RUTI. Historia.

Introducción

Este año hemos celebrado el centenario de la concesión del premio Nobel de Medicina a Robert Koch. Más allá del reconocimiento de sus muchos logros, en cuanto al estudio de las enfermedades infecciosas (desde el ántrax, el cólera, la difteria o la tuberculosis, hasta la malaria o la enfermedad del sueño) o a su acción pedagógica, creando una auténtica escuela en los Institutos que dirigió, incluyendo figuras de la talla de Loeffler, Behring, Gaffky, Pfeiffer, Ehrlich o Kitasato, todavía hoy se sigue amplificado desmesuradamente su supuesto "fracaso" en el tratamiento de la tuberculosis mediante un extracto de bacilos tuberculosos, la denominada "tuberculina antigua"¹⁻⁴.

Robert Koch recibió y recibirá, por parte de la humanidad, eterno agradecimiento por ser el descubridor del bacilo causante de la tuberculosis. Cabe señalar que en el siglo XIX, esta enfermedad era la primera causa de mortalidad en la juventud europea⁵. Sin embargo, el descubrimiento del agente causal no le acarrió, aparentemente, mucho trabajo. Simplemente era una enfermedad más a la que aplicar sus propios postulados. Efectivamente, tras presentar su método para el aislamiento de microorganismos en cultivos sólidos, Koch se centró en el estudio de la tuberculosis. Comenzó el 18 de agosto de 1881 y tras apenas 8 meses, el 24 de marzo de 1882, pronunció su famosa conferencia en la Sociedad Fisiológica de Berlín que, como curiosidad, fue publicada tan sólo 3 semanas después⁶.

Posteriormente, su trabajo se centró en el estudio del cólera y lideró la expedición alemana para investigar la epidemia que acababa de estallar en la India. Tras demostrar el agente etiológico un año después, en abril de 1884, Robert Koch se dedicó esencialmente a sus tareas de profesor en el Instituto de Higiene de la Universidad de Berlín, apoyando a discípulos como Loeffler, que en aquel período

Correspondencia: Dr. P.J. Cardona.
Unidad de Tuberculosis Experimental. Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: pcardona@ns.hugtip.scs.es.

descubrió el agente etiológico de la difteria. De repente, en agosto de 1890, Koch deja entrever el resultado de unas investigaciones secretas iniciadas apenas 2 años antes: ¡ha encontrado una terapia que podría ser útil en el tratamiento de la tuberculosis!

Auge y declive de Robert Koch

Aquellos meses en que vivió peligrosamente (*resumen del trabajo publicado por Burke*⁷).

Parece probado y lógico que como consecuencia de la celebración del X Congreso Internacional de Medicina en Berlín, las autoridades gubernamentales forzaran a Koch a que anunciara, aunque fuera brevemente, el sentido de sus investigaciones secretas. Koch no debía estar muy decidido, puesto que su conferencia llevó como título “*Sobre la investigación en bacteriología*”. De esta presentación Burke⁷ destaca el hecho que Koch se pregunte qué utilidad han tenido tantas investigaciones sobre la etiología de las enfermedades infecciosas, y recuerda sus propios fracasos en la búsqueda de un antiséptico antituberculoso seguro y efectivo. Entonces añade:

“...sólo puedo comunicar que he podido comprobar que los cobayas, animales particularmente susceptibles a la tuberculosis, al ser sometidos a la acción de estas sustancias, no reaccionan ante la infección con bacilos de tuberculosis, y cuando se administran en cobayas que están sufriendo una tuberculosis avanzada, su evolución puede ser parada completamente sin generar otras consecuencias lesivas al hospedador”. Para concluir que “...es posible esperar el control de éstos previamente incontrolables microscópicos invasores dentro del cuerpo humano”.

Semejante indicio, en boca de una personalidad como Koch, desencadena una reacción eufórica a nivel mundial, que no ahorra críticas: ¿por qué no da más detalles? Inmediatamente empiezan las especulaciones sobre los intereses económicos de Koch y del propio gobierno alemán, al que se le acusa de querer monopolizar el tratamiento.

En septiembre de 1890, el Gobierno Prusiano empieza un ensayo clínico con la tuberculina.

El 15 de noviembre Koch publica “*Otra comunicación sobre el remedio contra la tuberculosis*”, en el *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (DMW) en el que explica que inicialmente no tenía ninguna intención de publicar su descubrimiento en el Congreso, y que no esperaba la reacción eufórica y la información exagerada y distorsionada que se había generado. Aunque no explica la composición del producto, simplemente “la terapia”, remarca que su producto ejerce una acción inflamatoria en tejidos tuberculosos, mientras que los sanos no se ven afectados. Tampoco afecta a los tejidos necróticos (como el *caseum*) tan sólo a los vivos. Añade que se trata de un tratamiento especialmente eficaz en el lupus y en la tuberculosis en huesos, *particularmente en casos iniciales y leves*. Remarca que los pacientes con tuberculosis pulmonar son mucho más susceptibles a la reacción tóxica de la terapia, y la dosis debe reducirse. Sobre la tuberculosis pulmonar (tisis) el tratamiento causa

un incremento de la tos y expectoración a la primera dosis, para ir desapareciendo; la expectoración pierde su carácter purulento y se convierte en mucosa... En 4-6 semanas los pacientes tratados en una fase inicial de tisis acaban asintomáticos.

Sobre la tisis avanzada, en particular aquellos casos con una clínica complicada, con aparición de cavidades, Koch no expresa entusiasmo:

“Los sujetos susceptibles de ser tratados, son pacientes que sufren un estado inicial de tisis, en este caso la curación es posible”. Y añade: “un médico que no es capaz de diagnosticar un paciente con tisis en su estadio inicial será culpable de desatender gravemente a su paciente, puesto que su vida puede depender de este diagnóstico y la inmediata aplicación de un tratamiento específico”.

En este artículo Koch no proporciona datos estadísticos sobre sus ensayos clínicos porque prefiere que los publiquen los médicos que los han llevado a cabo.

En enero de 1891 finaliza el ensayo clínico patrocinado por el Gobierno Prusiano. Es de suponer que Koch tiene noticia de sus resultados, que no son muy favorables para su terapia. El día 15 del mismo mes, Koch presenta otra publicación en el DMW “*Continuación sobre el anuncio en relación a un método curativo para la tuberculosis*”, en el que presenta una visión resumida y general de los ensayos clínicos que se están realizando y concluye que:

“...todo lo que está observando es coherente con lo observado previamente, y no considero que tenga que realizar ningún cambio en los artículos previos...”. Y continúa: “Ahora que la verificación se ha completado, se debe iniciar otra etapa en que se trabaje en el estudio de sus principios, hecho que puede mostrar cómo usar este tipo de tratamiento en conjunción con otros. Esta tarea requiere, desde luego, un conocimiento completo de la sustancia. Por ello, creo que es necesario realizar un informe con toda la información necesaria...”

En este artículo se describe el clásico “fenómeno de Koch” en el cobaya infectado y reinoculado con el bacilo tuberculoso y hace público que el nuevo tratamiento se basa en una solución de glicerina y extractos de cultivos de bacilos tuberculosos. Entonces explica la teoría de la inducción de la necrosis alrededor del bacilo en los tejidos infectados, que los sitúa en una situación ambiental negativa, evitando que puedan alimentarse y desarrollarse propiamente.

Tras la publicación, Koch pide vacaciones y se va a Egipto el 25 de enero de 1891.

En abril del 1891 el *Klinisches Jahrbuch* publica un informe resumiendo los estudios en Prusia llevados a cabo entre el septiembre de 1890 y enero de 1891. El compendio fue esponsorizado por el Gobierno y editado por el profesor Guttstadt, profesor de Estadística Médica. Incluye los resultados de 55 estudios clínicos con 2.172 pacientes. El número total de inoculaciones fue de 17.500. Uno de los pacientes recibió hasta 54 inoculaciones. En el estudio se valora el efecto en 1.769 casos (tabla 1). Los mejores resultados se obtuvieron en los casos de lupus, de entre los cuales 83 de 188 mejoraron sus-

tancialmente o se curaron. En resumen, durante el estudio se registraron más muertes que curaciones y menos del 20% de los pacientes experimentaron una mejoría sustancial. La mayoría de las muertes tuvo lugar en pacientes con una tuberculosis pulmonar cavitada avanzada. En este estudio se registraron efectos secundarios importantes, incluyendo *delirium*, coma o angina de pecho. Las reacciones en los tejidos tuberculosos también causaron morbilidad.

¿Fue Koch una víctima de los intereses de estado? (resumen del artículo presentado por Gradmann⁸)

Ciertamente, del interesante estudio de Gradmann⁸, se puede desprender que lo que realmente fracasó Koch fue en sus negociaciones económicas con el Gobierno Prusiano. En octubre de 1890, aún en plena fase de euforia, Koch reclama que se le exima de sus obligaciones académicas en la universidad, y se pueda dedicar plenamente al estudio y desarrollo de la tuberculina. Probablemente influenciado por uno de sus colaboradores (el Dr. Libbertz) emprende una negociación muy dura con el Gobierno. Más adelante, en una carta de diciembre de 1890 especula con las grandes ganancias que podría reportar la venta de la tuberculina (hasta 4,5 millones de marcos/año), y pide que le ayuden a fundar un Instituto dedicado al estudio y producción de la tuberculina, en que el Gobierno arriesgaría el capital inicial y que los beneficios serían básicamente para él y sus colaboradores. De hecho, durante la negociación, Koch expone ofertas provenientes de Estados Unidos, o de la misma Hoescht, que le propone la entrega de 1 millón de marcos⁶.

Por otra parte, el Ministro de Cultura tiene un objetivo muy diferente: el de crear un Instituto de Enfermedades Infecciosas similar al Pasteur, del que él debería ser el director, con un buen sueldo, a cambio de los derechos de propiedad de la tuberculina.

Mientras tanto, en diciembre de 1890, Berlín se convierte en un lugar de peregrinación de médicos y enfermos de tuberculosis. Hay una gran demanda del producto por parte de médicos privados y el Gobierno Prusiano cree que ha de controlar su producción para poder distribuirla y ofrecerla a los enfermos sin recursos⁷. Empieza la construcción del Instituto de Enfermedades Infecciosas, pero todavía existe el problema de la propiedad del producto, puesto que Koch se niega a cederla al Gobierno si no es compensado convenientemente.

En enero de 1891 la posición de Koch flaquea. El ensayo clínico promovido por el Gobierno, aunque demuestra el efecto que Koch ya había predicho, se empieza a considerar como un fracaso. Koch se va a Egipto para descansar, sin que se aclare el tema de los derechos. En marzo, se interrumpen los trabajos de construcción del Instituto para presionar a Koch, que vuelve el 20 de abril, tras la publicación oficial del ensayo clínico. Koch renuncia a que se le compense económicamente y agradece eternamente que todavía sea propuesto para liderar el futuro Instituto. Con ello, firma un contrato en que renuncia explícitamente a tener cualquier derecho sobre cualquier futura invención llevada a cabo en el nuevo Instituto.

TABLA 1. Resumen del ensayo clínico llevado a cabo por Dr. Albert Guttstadt en relación a la eficacia del tratamiento con tuberculina, iniciado en febrero de 1891⁷

	Forma de tuberculosis	
	Pulmonar	Externa*
Curación	13	15
Mejoría sustancial	171	148
Mejoría	194	237
No mejoría	586	298
Muerte	46	9
N.º total	1.061	708

*Se entiende por externa las afectaciones de piel (lupus), huesos y nódulos linfáticos.

Los "pecados" de Koch

De lo que se desprende del artículo de Gradmann⁸ es que la actitud de Koch es la de un profesional de la ciencia que exige los beneficios provenientes de su trabajo. El mismo Burke⁷ explica que tal actitud es la que se espera actualmente de un científico en Estados Unidos de América. Sin embargo, considera que el regateo con el que Koch negoció con el Estado no es muy procedente. Por otra parte, la actitud del Gobierno Prusiano se podría considerar como bastante avanzada, ya que al menos accedió a negociar las exigencias de Koch. Pero en aquel momento la administración necesitaba una institución de utilidad pública, 10 años después de fracasar el primer intento con idéntico objetivo⁸. Por ello, es lógico suponer que el Gobierno Prusiano considerara hasta cierto punto correctas las reclamaciones de Koch, puesto que en aquel entonces estaba decidido a potenciar la aparición de empresas biotecnológicas. Como ejemplo de esta intención cabe citar el destino final de von Behring fundando una empresa propia, la Behringwerke, y el de Paul Ehrlich, colaborando en la producción de quimioterápicos para Hoechst. De hecho, en el caso de la tuberculina, el Gobierno Prusiano no tardó ni un año en ceder los derechos sobre su producción a Hoescht⁸.

En cuanto al secretismo de Koch, a su resistencia a desvelar el origen del producto, en este caso la explicación es muy sencilla. Tal como apunta Gradmann⁸ en el momento en que Koch hizo el tímido anuncio de su terapia, el producto no estaba suficientemente refinado y lo más probable es que la patente que lo tenía que proteger, por tanto, no se había llevado a cabo. Es obvio pues, que no hiciera público su descubrimiento, puesto que aún lo tenía que patentar. Quizás en este punto se pueda entender por qué sus negociaciones con el Gobierno fueron tan duras. No hay datos al respecto, pero si Koch se vio forzado a presentar algo espectacular en el Congreso, y que todavía no tenía suficientemente protegido, sería natural que arrancara promesas al Gobierno para compensar los inconvenientes de una comunicación demasiado precipitada, más allá de los honores con que fue compensado: la concesión de la Gran Cruz de Orden del Águila Roja, entregada por el mismo emperador, o el nombramiento de ciudadano predilecto de Berlín, un honor que sólo tenían hasta entonces el Príncipe Bismarck, el Conde von Moltke y el Dr. Schliemann⁶.

El hecho de que las investigaciones sobre la tuberculina se llevaran totalmente en secreto dentro del Instituto y

que posteriormente su producción se hiciera fuera de esta institución, es decir, en una empresa privada, también tiene una explicación. En aquel momento, von Behring, un discípulo suyo, estaba teniendo mucho éxito en la producción de antitoxinas contra la difteria y el tétanos. Se decía que podría llegar a sustituir a Koch en la dirección del Instituto de Higiene. Koch estaba en plena competición contra Behring y se puede explicar su cautela si tenemos en cuenta la actitud posterior de Behring en relación a la tuberculina, puesto que intentó patentar una aplicación de un agente inmunizante contra la tuberculosis que interfería con el de Koch⁷.

Además, Koch tenía también la motivación de mejorar su situación profesional. El hecho de haber tenido que dedicar tanto tiempo a obligaciones académicas, con la consiguiente pérdida de competitividad, sin duda alguna motivó el interés por dejar su posición de profesor, y dedicarse íntegramente a la investigación científica. La tuberculina era su oportunidad, en la cual también se mezclaba una interesante aportación económica, que debía suponer merecida después de una vida dedicada a la investigación de manera casi altruista.

Finalmente, el tema puramente personal, quizás el más recreado del asunto y que ha animado probablemente a más autores. En aquel momento, Koch experimentaba una crisis matrimonial. En 1889 Robert Koch conoce a la joven Hedwig Freiberg, de 17 años, de la que se enamora. No hay una versión "consensuada" sobre los detalles del romance. Hay autores que consideran que Hedwig era una amiga de su hija; que era una actriz que conoció en el teatro Lessing, del cual Koch era un gran asiduo; o que Hedwig era una artista a quien Koch conoció mientras asistía al pintor que por aquel entonces le hacía un retrato^{6,9}. Sea como fuere, Robert quiere divorciarse de su mujer, quien a su vez, le reclama a cambio una enorme cifra de dinero. Según Kaufmann², la venta de tuberculina proporcionó una considerable suma de dinero que Koch utilizó para divorciarse de Emma y casarse con Hedwig Freiberg en 1893. En este sentido Burke⁷ ironiza sobre el tema, y apunta que Koch debió sufrir la típica crisis de los 40 atribuida tradicionalmente al género masculino, y que probablemente influyó en su falta de rigor científico. Todos los autores críticos con la actuación de Koch remarcan con alivio que la unión de éste con la joven Hedwig fue sólida y duradera hasta que Koch murió de un ataque al corazón en 1910^{1-4,7}.

Resulta muy sorprendente que todavía hoy en día Koch reciba todas las críticas que no hacen sino reproducir los prejuicios más rancios de la sociedad del siglo XIX, teniendo en cuenta que precisamente es su actitud la que habitualmente se exige a todos los profesionales de la ciencia: producir conocimiento útil, que redunde en aplicaciones y beneficios empresariales.

La tuberculina como alternativa terapéutica efectiva hasta la segunda mitad del siglo XX

El hecho que el Gobierno Prusiano intentó coartar el beneficio que significaba el tratamiento con tuberculina, mediante la ejecución de un ensayo clínico tan poco riguroso es muy reprobable, puesto que esta actitud condicionó y todavía condiciona el uso de la inmunoterapia contra la

tuberculosis. Es verdad que la aplicación del test de la chi cuadrado para evaluar tratamientos se desarrolló en 1938, también quizás era normal no incluir un grupo control en el ensayo clínico, o placebo, puesto que según lo que se deduce de la revisión de Burke¹⁰, la utilización de grupos controles se llegaba a considerar falto de ética. Pero lo que fue sorprendente es que se incluyeran enfermos a los cuales la terapia no les reportaría ningún beneficio, tal como explicó Koch, es decir, enfermos con una tuberculosis muy evolucionada; o al menos que no se analizaran como si se tratara de un tratamiento compasivo.

Por otra parte, ¿cuáles eran las oportunidades terapéuticas de un paciente tuberculoso en el año 1890?

Probablemente, la mejor propuesta higiénico-terapéutica de entonces fue la progresiva implementación de los programas de aislamiento de los pacientes en los primeros sanatorios siguiendo un tratamiento con aire fresco y puro combinado con una buena alimentación. Por aquel entonces, las opciones terapéuticas eran de lo más empíricas y variopintas: la prescripción de la aplicación de sangrías y purgantes, la ingesta de abundante aceite de hígado de bacalao, leche de vaca y yema de huevo, eran muy habituales; el uso de antimoniales, mezclas con opio, ácido sulfúrico o incluso la bebida abundante de vino y coñac; por no hablar de los paseos a caballo recomendados por Sydenham¹¹.

En cuanto a las opciones quirúrgicas, hasta 1906 no se empezaron a tener series de pacientes (25 casos) tratados con la inducción del neumotórax artificial de Forlanini. Esta técnica no se empezó a generalizar hasta el 1914, con el incremento de tuberculosis experimentado durante la I Guerra Mundial¹². Posteriormente se sucedieron otras variaciones del neumotórax, como el neumotórax extrapleural (1913), oleotórax (1922), parálisis del nervio frénico (1922), toracoplastia (1928), neumoperitoneo (1933) o el drenaje cavitario (1937), al que cabe añadir la resección pulmonar (1935).

Las aproximaciones quimioterápicas empezaron a generalizarse con el tratamiento con sales de oro que se inició en los años 1920, con la aplicación de compuestos como las sales de sulfato sódico de oro ("sanocrysin"), estimuladas por médicos daneses, pero que fue ampliamente usado por ejemplo, por el Dr. Sayé en Barcelona¹³. El tratamiento con sales de oro se aplicó hasta la aparición de la estreptomycin, en 1945. En este caso ni siquiera demostró eficacia en los modelos experimentales de tuberculosis en animales (hecho que sí se demostró con la tuberculina). Su aplicación se basaba en la justificación teórica enunciada por Ehrlich¹⁴. Paradójicamente, en 1912 ya se había descubierto la isoniazida pero su utilidad trascendental en el tratamiento de la tuberculosis no se descubrió hasta los años 1950.

Así pues, la terapia de Koch representó una técnica muy refinada en el contexto histórico, que actualmente tiene su justificación, teniendo en cuenta que no se disponía de quimioterapia efectiva. Sólo es necesario echar un vistazo a las pautas agresivas aplicadas a pacientes que sufren determinadas neoplasias. Por otra parte, la valoración de esta técnica desde el punto de vista de la evolución de la relación hospedador-parásito, también justifica su ejecución. Tal como explicó Doenhoff¹⁵, la capacidad de inducción de necrosis, caseificación, liquefacción y cavitación en las heridas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis*,

ha sido seleccionada durante miles de años de relación entre ambos seres vivos. Para el hospedador, la formación de una cavidad abierta le permite extraer la población bacilar de sus tejidos. Para el microorganismo, representa la oportunidad de volver a infectar a otro hospedador mediante un aerosol. Por ello, la enfermedad tuberculosa en un hospedador inmunodeprimido (p. ej., un paciente con sida) “representa un fracaso” de este equilibrio, puesto que el paciente acaba muriendo por no ser capaz de generar una respuesta inmunitaria suficiente, es decir, de crear cavidades, con lo que el microorganismo no puede proseguir su progresión infectiva. En definitiva, cabe concluir que la terapia de Koch perseguía la aceleración de este proceso natural, mediante la intensificación de la respuesta inflamatoria en las lesiones tuberculosas, añadiendo el refinamiento de inducir posteriormente una tolerización a los antígenos tuberculosos mediante la dosificación repetida de dosis crecientes de tuberculina, lo que provocaba la desinflamación y la remisión de la sintomatología¹⁶.

Impacto de la terapia con tuberculina

En realidad, la terapéutica con tuberculina siguió su cauce. El mismo Koch intentó perfeccionar sus preparaciones hasta el año que precedió a su muerte (1909). Uno de sus grandes valedores fue Sir Almrod Wright, el director del Departamento de Inoculaciones Terapéuticas, en el hospital St. Mary's de Londres (el jefe de Alexander Flemming) que además utilizó la técnica de Koch para desarrollar una vacuna para tratar sepsis estafilocócicas¹⁰. De hecho, la terapia con tuberculina se generalizó en Europa y Estados Unidos. Tal como refleja en la misma publicación¹⁰, en los años 1920 se realizó una encuesta a 257 médicos en Estados Unidos, y el 30% respondió que utilizaba habitualmente la terapia con tuberculina. Otra prueba de la generalización de este tipo de terapia, son la aparición de varios manuales en que se especifica una gran variedad de tuberculinas y de pautas de dosificación^{7,17-19}.

En uno de estos manuales¹⁹ se describe la técnica de producción y administración de un gran número de tuberculinas (tablas 2 y 3), lo que hace pensar que su utilización en realidad se consolidó. De hecho, instituciones como el Instituto Pasteur de París o de Lille, producían su propio tipo de tuberculina. Según el mismo autor, la inoculación de la tuberculina:

“...tendría por efecto activar la formación de anticuerpos específicos y reforzar las defensas normales del organismo atacado. Es pues una vacunación, una inmunización activa, con la diferencia de que además de esta estimulación del proceso inmunizante, tomado en el sentido más amplio, tiende a provocar esta toxinoterapia un pequeño brote reaccional en las lesiones orgánicas preexistentes, que conduce a la curación y cicatrización definitiva”.

En el estudio de Pereira Poza²⁰ sobre la tuberculosis en Galicia, se apunta que tras la controversia que desembocó en desencanto y súbito abandono inicial de la terapéutica con tuberculina, éste siguió tras adecuarse la dosificación y seleccionarse mejor los pacientes tributarios. El mismo autor señala que a partir de 1905 su uso se volvió a reconside-

TABLA 2. Tuberculinas a disposición del médico en 1918¹⁹

- | |
|--|
| A. Tuberculinas conteniendo sólo las exotoxinas: |
| 1. T.A. (antigua tuberculina) de Koch |
| 2. Tuberculina de Klebs |
| 3. Tuberculina para uso médico del Instituto Pasteur |
| 4. Caldo filtrado de Denys |
| 5. Tuberculina de Jacob |
| B. Tuberculinas conteniendo sólo las endotoxinas: |
| 1. T.R. (neotuberculina) de Koch |
| 2. Tuberculina sin albumosa de Koch |
| 3. Endotina (<i>Tuberculinum purum</i>) |
| C. Tuberculinas conteniendo una mezcla de endotoxinas y exotoxinas |
| 1. T.B.E. de Koch (emulsión bacilar) |
| 2. T.B.K. Tuberculina de Beranek |
| 3. T.C.L. Tuberculina Calmette, de Lille |
| 4. Nueva tuberculina de Vallée |

TABLA 3. Dosificación de la tuberculina¹⁹

- | |
|---|
| 1. Según Koch: |
| a) Dosis inicial: 1/100 a 1/1.000 de miligramo |
| b) Dos inyecciones semanales |
| c) Progresión de dosis: 1/1.000; 2/1.000, 8/1.000, 1/100, 2/100, 4/100, 8/100 |
| d) Dosis terminales: 10 a 100 mg/semana durante un tiempo bastante largo |
| 2. Según Wright: |
| a) Dosis inicial: 1/1.000 a 1/100.000 de miligramo |
| b) Una inyección por semana aumentando cada vez de 1/5 a 1/6 de dosis |
| c) Dosis terminales: 1/100, 2/100, o 4/100 de miligramo durante muchos meses |
| 3. Según Wolf-Eisner: |
| a) Empieza por 1/100 de miligramo de tuberculina antigua, o mejor de una mezcla de esta última con la nueva |
| b) Continúa la misma dosis semanalmente aumentándola poco a poco, sin pasar jamás de 3 mg |

rar en muchas instituciones europeas. Señala que en 1910 en el Congreso de Barcelona se presentaron los datos del Dispensario María Cristina de Madrid, en los que se describen curaciones tras el tratamiento prolongado con la “tuberculina antigua de Koch”, relatándose no tan sólo curaciones en las fases iniciales de la enfermedad, sino en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada. También cita un artículo de Rivière²¹ en que el autor constata “un sentimiento general a favor del uso de la tuberculina como tratamiento”.

De hecho, en 1948 el eminente tisiólogo Francis Marion Pottenger, dedicó un capítulo de su libro sobre la tuberculosis a la tuberculinización. El autor entendía perfectamente la necesidad de desensibilizar a los pacientes a la tuberculina, para evitar las severas reacciones que ocasionaba, apuntando que la administración de tuberculina ayudaba al paciente a construir una respuesta inmunitaria específica²².

Teniendo en cuenta el progresivo declive de la mortalidad atribuible a tuberculosis en Estados Unidos de América y en Europa entre 1890 y 1950, antes de la generalización de la vacunación con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y el tratamiento con quimioterapia, y que este declive no puede ser atribuido ni a la mejora de las condiciones sociales de la población²³, ni a una selección natural que hubiera seleccionado en 300 años a una población resistente a la

tuberculosis²⁴, parece razonable pensar que de alguna manera, tanto el tratamiento sanatorial, el aislamiento de los enfermos, e incluso terapias como la inoculación de tuberculina, tuvieron algún tipo de influencia en este declive. Sin duda alguna debería profundizarse en el estudio del impacto de esta terapia en el control de la tuberculosis.

Perspectiva actual de la inmunoterapia con tuberculina

La utilización de la inmunoterapia contra la tuberculosis ha sido utilizada ampliamente por el grupo de Stanford¹⁶, mediante la inoculación de *M. vaccae* inactivado mediante autoclavado. Inicialmente su acción terapéutica fue atribuida a la capacidad de los antígenos de *M. vaccae* de favorecer una respuesta inmunitaria tipo Th1 y evitar la respuesta tipo Th2, inductora del fenómeno de Koch, y responsable del desarrollo de la tuberculosis. Actualmente, esta teoría se ha modificado con la hipótesis de que la inoculación de *M. vaccae* induciría la producción de células T reguladoras, capaces de reducir la inmunidad tipo Th2. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados como único tratamiento de la tuberculosis o como coadyuvante a la quimioterapia, han tenido resultados poco concluyentes.

Por otra parte, las prioridades en el control de la tuberculosis han cambiado. Con la aparición de la terapia de corta duración²⁵, esta enfermedad se ha convertido en tratable, siempre y cuando se disponga de la logística necesaria para hacer accesible el tratamiento a los enfermos. Sin embargo, uno de los grandes problemas de nuestra época es el enorme reservorio que todavía tiene esta enfermedad. Actualmente más de 2.000.000.000 de personas tienen una infección latente por *M. tuberculosis*, y se estima que en 2020 esta cifra aumentará el 50%. El problema del tratamiento de la infección latente, que ocasionará en el 10% de las personas infectadas una tuberculosis en el transcurso de años, es que el tratamiento actual requiere la administración de 9 meses de isoniazida. El problema estriba en que un tratamiento quimioterápico corto (p. ej., de 1 mes) no destruye a los bacilos latentes e induce una inmunodepresión local temporal, que permite su reactivación y la prolongación de la infección latente en estos hospedadores²⁶.

Con el objetivo de evitar este período de inmunodepresión local, nuestro grupo ha diseñado una estrategia basada en la inmunización activa de estos hospedadores con el objetivo de evitar este período que beneficia el mantenimiento de la infección latente. Para ello se ha desarrollado una vacuna (denominada RUTI) basada en fragmentos de células de *M. tuberculosis* cultivados en condiciones de estrés, tanto para reestimar la inmunidad del hospedador infectado y tratado con una pauta de quimioterapia corta, como para inducir una respuesta contra antígenos de bacilos en estado latente. Esta vacuna ya ha demostrado su eficacia en modelos experimentales en ratones y cobayas^{27,28}.

La inmunoterapia con RUTI también busca evitar el fenómeno de Koch en el momento de la inmunización, pero no en el sentido del grupo de Stanford, es decir, para evitar la respuesta tipo Th2, puesto que no creemos que esta respuesta sea la responsable de su inducción²⁹. En nuestras investigaciones se identifica a los lípidos superficiales como a los inductores del fenómeno de Koch, y es por ello que en la preparación de RUTI se lleva a cabo un proceso

de detoxificación, es decir, de eliminación de aquellos lípidos superficiales (como el "cord factor") que pueden actuar como endotoxinas y generar la necrosis de los granulomas. Por otra parte, la respuesta tipo Th2 es capaz de inducir anticuerpos, y hemos podido demostrar que tienen una capacidad protectora, por ejemplo, contra la reactivación de la infección en ratones SCID³⁰. Igualmente, la respuesta tipo Th2 es la inductora de fibrosis en los granulomas, y por tanto contribuye decisivamente a su control mediante la restricción de la diseminación de la infección²⁸.

En definitiva, la terapia con tuberculina ha inspirado un tipo de inmunoterapia que busca precisamente lo contrario a lo que pretendía Koch, es decir, el denominado fenómeno de Koch, o la intensificación de la necrosis intragranulomatosa en las lesiones tuberculosas. En la inoculación de *M. vaccae* porque se cree que en dicho fenómeno radica el origen de la enfermedad tuberculosa, mientras que en el caso de la inoculación de RUTI, para evitar la inducción de una toxicidad innecesaria en pacientes asintomáticos, más aún teniendo en cuenta que se dispone de la administración de quimioterapia para evitarla.

En resumen, Robert Koch tuvo que precipitar el anuncio del método terapéutico con tuberculina forzado por el Gobierno Prusiano, con quien chocó en el momento de negociar los beneficios que esperaba de su explotación. El mismo Gobierno, en su afán por conseguir que Koch dirigiera el Instituto de Enfermedades Infecciosas de Berlín, siguiendo el estilo del Instituto Pasteur, rebajó el éxito terapéutico de la tuberculina mediante un ensayo clínico en el que no se respetaron sus indicaciones terapéuticas, forzando a Koch a aceptar la dirección del Instituto de Enfermedades Infecciosas de Berlín y a reducir sus exigencias económicas en relación a la explotación de la nueva terapia. Por otra parte, en el contexto histórico, la terapia con tuberculina fue el primer tratamiento específico de la tuberculosis, y hay indicios para pensar que su utilización fue muy amplia hasta la segunda mitad del siglo XX, por lo que se debería llevar a cabo una investigación para averiguar su impacto en la significativa reducción de la incidencia de mortalidad de la tuberculosis entre el 1890 y 1950. Finalmente, la terapia con tuberculina ha inspirado al menos dos nuevas inmunoterapias: la desarrollada con *M. vaccae*, con la intención de evitar el fenómeno de Koch producido por la infección por *M. tuberculosis*, estimulando una inmunidad tipo Th1; y la desarrollada para controlar a los bacilos latentes después de una quimioterapia de corta duración, es decir, la inmunoterapia con RUTI, una vacuna fabricada a partir de fragmentos de *M. tuberculosis* detoxificados para evitar el fenómeno de Koch.

Agradecimientos

Agradezco la revisión del texto realizada por la Dra. Montserrat Giménez, y la Dra Cristina Vilaplana.

Bibliografía

1. Kaufmann SH, Schaible UE. 100th anniversary of Robert Koch's Nobel Prize for the discovery of the tubercle bacillus. Trends Microbiol 2005;13:469-75.
2. Kaufmann SH. Robert Koch, the Nobel Prize, and the ongoing threat of tuberculosis. N Engl J Med. 2005;353:2423-6.
3. Kaufmann SH. Introduction. Rational vaccine development against tuberculosis: Those who don't remember the past are condemned to repeat it. Microbes Infect. 2005;7:897-8.

4. Gradmann C. Robert Koch and the white death: from tuberculosis to tuberculin. *Microb Infect* 2005; In Press, Corrected Proof, Available online 8 August 2005.
5. Dubos R, Dubos J. The white plague. Tuberculosis, man, and society. New Brunswick: 3rd ed. Rutgers University Press; 1996.
6. Brock TD. Robert Koch, a life in medicine and bacteriology. Washington: ASM Press; 1999.
7. Burke DS. Of postulates and peccadilloes: Robert Koch and vaccine (tuberculin) therapy for tuberculosis. *Vaccine*. 1993;11:795-804.
8. Gradmann C. Money and microbes: Robert Koch, tuberculin and the foundation of the institute for infectious diseases in Berlin in 1891. *Hist Philos Life Sci*. 2000;22:59-79.
9. Unger U. Robert Koch. Roman eines grossen lebens. Berlin: Neues Volk; 1936.
10. Burke DS. Vaccine therapy for HIV: a historical review of the treatment of infectious diseases by active specific immunisation with microbe-derived antigens. *Vaccine*. 1993;11:883-91.
11. Daniel TM. Captain of death: the story of tuberculosis. University of Rochester Press; 1999.
12. Keers. Pulmonary tuberculosis. A journey down the centuries. London: Baillière Tindall; 1978.
13. Dormandy T. The white death. A history of tuberculosis. New York: New York University Press; 2000.
14. Benedeck TG. The history of gold therapy for tuberculosis. *J Hist Med All Sc*. 2004;59:50-89.
15. Doenhoff MJ. Granulomatous inflammation and the transmisión of infection: schistosomiasis-and TB too. *Immunol Today*. 1998;19:462-6.
16. Stanford J, Stanford C, Grange J. Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* in the treatment of tuberculosis. *Front Bios*. 2004;9:1701-19.
17. Bonime E. Tuberculin and vaccine in tubercular affections: a practical guide for the utilization of the immune response in general practice. New York: Southwort, Troy; 1917.
18. Cochrane AWR, Sprawson CA. A guide to the use of tuberculin. New Cork: William Word; 1917.
19. Darier A. Vacuna sueros y fermentos en la práctica diaria. En: Mariano Roig SC, editor. Barcelona; 1918.
20. Pereira Poza A. La paciencia al sol. Historia social de la tuberculosis en Galicia (1900-1950). Sada-A Coruña: Edicios do Castro; 1999.
21. Rivière, C. Tuberculin treatment. *Lancet*. 1912;I:147.
22. Pottenger FM. Tuberculosis. A discussion of phthisiogenesis, immunology, pathologic physiology, diagnosis, and treatment. St. Louis: C.V. Mosby; 1948. p. 437-56.
23. Davies RPO, Tocque K, Bellis MA, Rimmington T, Davies PDO. Historical declines in tuberculosis in Endland and Wales: improving social conditions or natural selection? *Int J Tuber Lung Dis*. 1999;3:1051-4.
24. Lipsitch M, Sousa AO. Historical intensity of natural selection for resistance to tuberculosis. *Genetics*. 2002;161:1599-607.
25. Mitchison DA, Dickinson JM. Bactericidal mechanisms in short-course chemotherapy. *Bull Int Union Against Tuberc*. 1978;53:254-9.
26. Cardona PJ, Amat I. Origen y desarrollo de RUTI, una nueva vacuna terapéutica contra la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:25-32.
27. Cardona PJ, Amat I, Gordillo S, Arcos V, Guirado E, Díaz J, et al. Immunotherapy with fragmented *Mycobacterium tuberculosis* cells increases the effectiveness of chemotherapy against a chronic infection in a murine model of tuberculosis. *Vaccine*. 2005;23:1393-8.
28. Cardona PJ. RUTI: a new chance to shorten the treatment of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis*. 2006;86:273-89.
29. Cardona PJ, Llatjós R, Gordillo S, Viñado B, Díaz J, Ariza A, et al. Towards a "human-like" model of tuberculosis: Local inoculation of LPS in lungs of *Mycobacterium tuberculosis* aerogenically infected mice induces intragranulomatous necrosis. *Scand J Immunol*. 2001;53:65-71.
30. Guirado E, Amat I, Gil O, Díaz J, Arcos V, Cáceres N, et al. Passive serum-therapy with polyclonal antibodies against *Mycobacterium tuberculosis* protects against post-chemotherapy relapse of tuberculosis infection in SCID mice. *Microb Infect*. 2006. [On line desde el 27 de enero de 2005.]