

## TISIOLOGÍA

## BREVE HISTORIA DE LA TUBERCULOSIS

Juan Carlos Cartes Parra\*

**SUMMARY**

Tuberculosis is disease caused by a group of closely related bacterial species termed the *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC). Tuberculosis has probably affected humans for millennia, although the time scale of the origin of the MTBC has not been agreed. There is strong evidence demonstrating that the MTBC evolved in the East of Africa probably affecting the first ancestral hominids. Before the nineteenth century, tuberculosis remained as an unknown disease. The contributions of many researchers such as Villemin, Laennec and specially the discovery of the causative

agent of tuberculosis by Robert Koch, were crucial for a better understanding of this disease. The emergence of the sanatoria and the implementation of antibiotics were essential elements in the fight against tuberculosis. Recently, global strategies and plans issued by the World Health Organization, have been actions taken to control, reduce and eliminate tuberculosis.

**INTRODUCCIÓN**

La tisis, consunción y plaga blanca han sido todas terminologías utilizadas en el pasado para designar a una de

las enfermedades infecciosas más antiguas que ha vivenciado la humanidad: la tuberculosis<sup>(35)</sup>. Esta enfermedad, causada por bacterias pertenecientes al denominado complejo *Mycobacterium tuberculosis*, permaneció indescifrable durante la mayor parte de la historia humana. El miembro más conocido de este complejo, y considerado el más importante agente de la tuberculosis en humanos, lo constituye el *Mycobacterium tuberculosis*; no obstante, este complejo incluyen especies y subespecies de significancia humana y veterinaria a saber: *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium africanum*

\* Microbiólogo y químico clínico. Clínica Dr. Ricardo Moreno Cañas  
E-mail: jccartes@hotmail.com; Tel.: 8372-8334

subtipo 1, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium bovis* subsp. *caprae* comb. nov. y *Mycobacterium bovis*<sup>(28)</sup>.

## EL ORIGEN

La aplicación de modernas técnicas en genética molecular y la secuenciación del genoma de la micobacteria, han permitido a los científicos estimar su origen cronológico; sin embargo, existen divergencias apreciables entre las diversas conclusiones<sup>(11,18,23,39)</sup>.

Por varios años, se consideraba que el *M. tuberculosis* había evolucionado a partir del *M. bovis* (agente causante de la tuberculosis bovina) mediante la adaptación del patógeno animal al huésped humano<sup>(4)</sup>. No obstante, nuevas teorías establecen que los miembros del complejo *Mycobacterium tuberculosis* habrían evolucionado a partir de un ancestro común<sup>(39)</sup>. Algunos autores han considerado que el progenitor más lejano de la tuberculosis pudo haber estado presente hace unos tres millones de años siendo posible que este afectara a los primeros ancestros homínidos<sup>(19)</sup>. A pesar de las diferencias cronológicas, existe un consenso acerca de su origen geográfico. Fuertes evidencias han demostrado que este complejo evolucionó como patógeno humano en el Este del continente

africano<sup>(19)</sup> y su dispersión a otras regiones pudo haber ocurrido con las primeras migraciones humanas<sup>(27)</sup>. Se ha considerado que el cambio de estilo de vida de la población nómada a una forma sedentaria (acontecimiento ocurrido durante el periodo Neolítico) pudo favorecer el desarrollo de la tuberculosis al propiciar una serie de condiciones como: el aumento de la población, la domesticación de animales, la estratificación social y la ingestión de una dieta menos variada<sup>(21)</sup>.

## LOS PRIMEROS HALLAZGOS

Los hallazgos más antiguos de la afectación humana por tuberculosis fueron descubiertos en momias pertenecientes a la predinastía egipcia (3500-2650 a.C.) y en restos humanos ubicados en Suecia e Italia que datan del período Neolítico<sup>(21,27)</sup>. Los paleontólogos describieron en estos restos una serie de lesiones óseas características de una infección crónica por tuberculosis como el colapso vertebral o enfermedad de Pott, lesiones reactivas periosteales y osteomielitis<sup>(10)</sup>. La aplicación de técnicas biomoleculares en la mayoría de estos tejidos ha posibilitado la recuperación y confirmación del ADN micobacteriano<sup>(10,21,27)</sup>. De igual manera, algunos estudios

realizados en tejidos de momias peruanas han sugerido la presencia de tuberculosis en América durante el período precolonial<sup>(9)</sup>.

## LA ANTIGÜEDAD

Antiguos textos egipcios, griegos y romanos han descrito la afectación por tuberculosis en remotas civilizaciones<sup>(12)</sup>. En la antigua Grecia, la tuberculosis era conocida como ptisis, término que también incluía al empiema y a la fimia o absceso de pulmón<sup>(24)</sup>. Fue el padre de la medicina, el médico griego Hipócrates (460- 377 a.C.), quien realizaría las primeras investigaciones de la ptisis describiéndola como una enfermedad crónica caracterizada por tos frecuente y persistente, expectoraciones productivas, sudoración y fiebre constante<sup>(2)</sup>. Para su tratamiento, Hipócrates sugirió el uso de catárticos, inhalación de medicamentos, dietas especiales (pan y vino mezclado con agua) y lactancia<sup>(6)</sup>. Hipócrates también consideró, aunque erróneamente, que la ptisis se transmitía en forma hereditaria, concepto que predominó durante varios siglos pese a que, durante el Imperio Romano, Claudio Galeno (131-201) sugirió su naturaleza contagiosa<sup>(6,22)</sup>.

## EDAD MEDIA

Registros de la afectación por tuberculosis pulmonar en la Europa de la Edad Media se hallan en forma dispersa; no obstante se menciona una particular forma de curación de la denominada escrófula (presentación extrapulmonar de la tuberculosis con afectación de nódulos linfáticos cervicales). Se creía pues que, a través del denominado “toque real”, las monarquías europeas poseían poderes sobrenaturales capaces de curar la escrófula mediante la imposición de manos sobre las personas afectadas<sup>(17)</sup>. Esta práctica se mantuvo durante varios siglos aplicándose a miles de afectados<sup>(17)</sup>.

## RENACIMIENTO

En Europa, la epidemia de la tuberculosis inició alrededor del siglo XVII, alcanzando su máximo apogeo a finales del siglo XVIII y principios del XIX<sup>(31)</sup>. A pesar de su paso arrollador por la sociedad europea, la tuberculosis permanecía indescifrable hasta que, en el siglo XIX, se dilucidan los conceptos fundamentales de la enfermedad. En ese siglo, el médico anatopatólogo francés René Laennec (1781-1826) elabora un instrumento cónico de madera, al que denominó estetoscopio. Esta sencilla invención le permitió revolucionar la forma de auscultación de los pacientes que, tradicionalmente, se basaba

en colocar el oído del médico directamente sobre el pecho de la persona. Con ayuda de este instrumento, Laennec describe una serie de enfermedades torácicas y en particular, la tuberculosis, las cuales fueron publicadas en el libro “De la auscultación Mediata”<sup>(32)</sup>. Por su parte, el médico y profesor francés, Jean Antoine Villemin (1827 - 1892) inicia en 1865 una serie de experimentos con el fin de demostrar la naturaleza infecciosa de la tuberculosis<sup>(34)</sup>. Villemin inocularía el tejido tuberculoso (proveniente del humano y del ganado afectados) en diversos animales reproduciendo, en forma exitosa, la enfermedad; concluye, de esta forma, que la tuberculosis consiste en una afección específica causada por un agente inoculable. A pesar de la importancia de sus descubrimientos, los trabajos de Villemin no recibieron el reconocimiento médico de la época<sup>(34)</sup>. La historia de la tuberculosis tuvo un giro dramático el 24 de marzo de 1882 cuando Robert Koch presenta sus estudios a la comunidad científica de Berlín y expresa haber identificado al agente causal de la tuberculosis: un microorganismo al que él denominó como bacilo tuberculoso<sup>(14)</sup>. En sus estudios Koch describe la tinción, aislamiento, cultivo del bacilo y reproducción de la enfermedad a través de la inoculación del bacilo en animales de experimentación

demonstrando, mediante esta secuencia experimental, que este organismo era el ente causante de la tuberculosis<sup>(3)</sup>. Este hecho histórico sería esencial en la lucha antituberculosa siendo el sustento para el desarrollo de métodos diagnósticos y la búsqueda de un tratamiento eficaz contra la enfermedad.

## LOS SANATORIOS

En la segunda mitad del siglo XIX se consideraba que el aire fresco y una adecuada alimentación tenían un efecto terapéutico sobre los pacientes tuberculosos<sup>(30)</sup>. Basado en este concepto, nace en 1859 el primer sanatorio en la región montañosa de Silesia (Alemania) y posteriormente surgen muchos otros alrededor del mundo<sup>(30,7)</sup>. Con el paso del tiempo, los sanatorios fueron implementando nuevos procedimientos terapéuticos como la toracoplastia y el neumotórax. Al mismo tiempo que fueron evolucionando, los sanatorios se convirtieron en piezas claves para el control de la tuberculosis, no sólo por procurar la curación del paciente tuberculoso, sino también por aislar al enfermo del resto de la comunidad reduciendo, de esta forma, el contagio<sup>(30)</sup>. El desarrollo de los primeros antibióticos efectivos contra la tuberculosis, después de la Segunda Guerra Mundial, posibilitó a los pacientes medicarse y recuperarse en sus

propios hogares. Esta situación debilitó en gran medida la importancia de los diversos sanatorios y motivó sus cierres (5).

## EL TRATAMIENTO

A principios del siglo XX, dos científicos franceses del Instituto Pasteur, el médico Albert Calmette y el veterinario Camille Guérin, comenzaron sus investigaciones para la elaboración de una vacuna antituberculosa. Al descubrir un medio de cultivo capaz de reducir la virulencia del microorganismo, decidieron trabajar en una cepa de *Micobacterium bovis* (suministrada por el médico Edmond Nocard) obteniendo, a través de más de 200 pasajes en cultivos, una variante atenuada la cual fue denominada posteriormente como Bacilo de Calmette-Guerin o BCG (29). En 1921 iniciaron los primeros ensayos de esta vacuna en personas adultas e infantes notificándose su seguridad en la población humana. Sin embargo, cientos de estudios han sido realizados con el objetivo de evaluar la eficacia protectora de la vacuna BCG obteniéndose resultados ampliamente variables (15). A finales del siglo XIX y principios del siglo XX, diversas sustancias como la tuberculina, colorantes, sales de arsénico, aceite de hígado de bacalao, sales de cobre y de oro fueron ensayadas y probadas en modelos

experimentales en búsqueda de un tratamiento contra la tuberculosis. Aunque la mayoría de éstas demostraron ser activas en forma *in vitro*, *in vivo* resultaron ser tóxicas o inactivas (26). A partir de 1936, varias sulfonas y sulfonamidas, además de la penicilina, fueron también evaluadas experimentalmente obteniéndose resultados desalentadores (26). En el año de 1944, Selman Waksman y sus colaboradores anunciaron el aislamiento del primer antibiótico frente a la tuberculosis: la estreptomicina (8). Este fármaco, obtenido de una cepa de *Streptomyces griseus*, presentó una muy buena actividad *in vivo* contra la micobacteria; sin embargo, su utilización también demostró ser capaz de seleccionar rápidamente bacilos resistentes a la estreptomicina (20). En 1946, Lehman descubre el ácido para-aminosalicílico (PAS) el cual se utilizó rápidamente en asociación con la estreptomicina, no obstante su uso fue limitado debido a su toxicidad (8, 26). En 1952 se descubre la isoniazida, un antibiótico de mayor actividad que la estreptomicina, la cual revolucionó la terapia antituberculosa (26). En los años siguientes surgen antibióticos como la pirazinamida, cicloserina, etambutol y rifampicina instaurándose nuevos esquemas terapéuticos antituberculosos (8, 1). La implementación de campañas

antituberculosas, el uso de la vacuna BCG y la aplicación de esquemas de antibioticoterapia y condiciones sociales favorables y de nutrición permitieron una dramática reducción de la morbi-mortalidad por tuberculosis en muchos países durante el siglo XX (33, 8, 13, 36). A pesar de este logro, a mediados de los años ochenta y principios de los noventa, la comunidad científica se muestra preocupada ante una alerta mundial generada por un resurgimiento de la enfermedad (8). Esta situación, promovida por una serie de condiciones como pobreza, deterioro de los sistemas de salud pública, la aparición del HIV, y el surgimiento de cepas multirresistentes, obligó a los países a aplicar intervenciones públicas de salud asociadas al aislamiento de personas infectadas y terapias vigiladas en forma estricta (8, 14). En los años 90, la Organización Mundial de la Salud introdujo la estrategia TAES (Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado) como elemento fundamental para el control de la tuberculosis (33) el cual combinó el tratamiento supervisado con el compromiso político, los servicios de baciloscopías, el suministro de medicamentos y la vigilancia epidemiológica (8). En el año 2000 se crea la Alianza Alto a la Tuberculosis y emite, en el año 2001, el Plan Mundial para Detener la

Tuberculosis 2001–2005<sup>(37,38)</sup>. Este plan permitió desarrollar un programa para conseguir nuevos asociados, impulsar la investigación y producir un impacto inmediato en las zonas más afectadas por la epidemia. En el 2006, esta alianza desarrolla el Plan Mundial para Detener la Tuberculosis 2006–2015<sup>(37)</sup>, fundamentada en la estrategia Alto a la TB establecida por la OMS y cuyos principales componentes fueron: proseguir con la expansión de la estrategia TAES de calidad y mejorarlo, hacer frente a la tuberculosis resistente a fármacos y la coinfección con el VIH, contribuir en el fortalecimiento de los sistemas de salud, empoderar a las comunidades y a los afectados por tuberculosis y promover la investigación. La tuberculosis continúa escribiendo su historia en las páginas de la humanidad afectando principalmente a los grupos socioeconómicos más desprovistos. Por lo tanto, se señalan desafíos presentes y futuros como la formulación y ejecución de políticas públicas destinadas a la reducción de la pobreza, el acceso universal y con calidad a los servicios de salud, la aparición de cepas multirresistentes y extremadamente resistentes, la coinfección con el VIH, entre otros.

## RESUMEN

La tuberculosis es causada por un grupo de especies bacterianas estrechamente relacionadas denominado complejo *Micobacterium tuberculosis* (CMTB). La tuberculosis probablemente ha afectado a la humanidad por milenios, sin embargo el origen cronológico del complejo *M. tuberculosis* ha sido difícil de conciliar. Existe una fuerte evidencia que demuestra que el CMTB evolucionó en el Este del continente Africano afectando, probablemente, a los primeros ancestros homínidos. Antes del siglo XIX la tuberculosis se mantuvo como una enfermedad desconocida. Los aportes de investigadores como Villemin, Laennec y en especial, el descubrimiento del agente etiológico de la tuberculosis por Robert Koch, fueron fundamentales para un mejor entendimiento de la enfermedad. El surgimiento de los sanatorios, la implementación de antibióticos fueron elementos fundamentales en la lucha antituberculosa. Recientemente, las estrategias y planes mundiales lideradas por la Organización Mundial de la Salud han sido las acciones tomadas para controlar, reducir y eliminar la tuberculosis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Amdekar Y. Changes in the Management of tuberculosis. Indian J Pediatr. 2009; 76 (7): 739-742.
- Azizi MH, Bahadori M. A brief history of tuberculosis in Iran during the 19th and 20th centuries. Arch Iran Med. 2011; 14 (3): 215-219.
- Barnes D. Historical perspectives on the etiology of tuberculosis. Microbes Infect. 2000; 2: 431-440.
- Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, Brodin P, Buchrieser C, Eiglmeier K, Garnier T, Gutierrez C, Hewinson G, Kremer K, Parsons LM, Pym AS, Samper S, Van Soolingen D, Cole ST. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99(6): 3688-3689.
- Bunyan J. Brief history of an age-old disease. World Health. 1993; 46 (4): 22-23.
- Christodoulaki M, Moschaki G, Kalloniatis M, Tsoukalas G, Kanitsakis A, Athanasopoulos D, Blazaki S, Fiotaki S, Tsoukalas I. Tuberculosis according to Hippocrates. Paediatr Respir Rev. 2006; 6: 294.
- Condrau F. Who is the captain of all these men death: The social structure of a tuberculosis sanatorium in postwar Germany. J Interdiscip Hist. 2001; 32 (2): 243-262.
- Cummings KJ. Tuberculosis control: challenges of an ancient and ongoing. Public Health Rep. 2007 Sep-Oct; 122 (5): 683-692.
- Daniel TM. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out? Int J Tuberc Lung Dis. 2000; 4(5): 395-398. 7
- Donoghue H. Human tuberculosis an ancient disease, as elucidated by ancient microbial biomolecules. Microbes and Infection. 2009; 11:1156-1162.
- Donoghue H. Insights gained from palaeomicrobiology into ancient and modern tuberculosis. Clin Microbiol Infect. 2011; 17 (6): 821-829.
- Dutau G. [A little illustrated history of tuberculosis] [letter]. Arch pediatr. 2005; 12: 88 -95. French.
- Fairchild AL, Oppenheimer GM. Public health nihilism vs pragmatism: history, politics, and the control of tuberculosis. 1998. Am J Public Health; 88(7): 1105-1113.
- Frieden TR, Lerner BH, Rutherford BR. Lessons from the 1800's: tuberculosis

- control in the new millennium. *Lancet.* 2000; 355 (9209): 1088-1092.
15. Girard MP, Fruth U, Kieny MP. A review of vaccine research and development: Tuberculosis. *Vaccine.* 2005; 23: 5725-5731.
  16. Gradmann C. Robert Koch and the white death: from tuberculosis to tuberculin. *Microbes Infect.* 2006; 8: 294-301.
  17. Grzybowski S, Allen EA. History and importance of scrofula. *Lancet.* 1995; 346: 1472-1474.
  18. Gutierrez M, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omais B, Marmiesse M, Supply P, Vincent V. Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of Mycobacterium tuberculosis *PLoS Pathog.* 2005; 1(1): 55-56.
  19. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omais B, Marmiesse M, Supply P, Vincent V. Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of Mycobacterium tuberculosis *PLoS Pathog.* 2005; 1(1): 55-56.
  20. Hart DA. Chemotherapy of tuberculosis – part II. *Br Med J.* 1946; 2 (4483): 849-855.
  21. Hershkovitz I., Donoghue H., Minnikin D, Besra G, Lee O, Gernaey A, Galili E., Eshed V, Greenblatt Ch, Lemma E, Bar-Gal G, Spigelman M. Detection and Molecular Characterization of 9000-Year- Old Mycobacterium tuberculosis from a Neolithic Settlement in the Eastern Mediterranean. *PloS One.* 2008; 3(10): 1-6.
  22. Herzog H. History of tuberculosis. *Respiration.* 1998; 65 (1): 5-16.
  23. Kapur V, Whittam TS, Musser JM. Is *Mycobacterium tuberculosis* 15,000 years old? *J. Infect. Dis.* 1994; 170 (5): 1348-1349.
  24. Lederman W. La tuberculosis antes del descubrimiento de Koch. *Rev Chilena Infectol.* 2003; Suppl: 46-47.
  25. Lonnroth K, Castro K, Chakaya JM, Chauhan LS, Floyd K, Glaziov p, Raviglion MC. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. *Lancet.* 2010; 375: 1814-29.
  26. Lounis N, Truffot-Pernot C, Veziris N, Jarlier V. Contribution of animal models for the design of tuberculosis treatment. *Med Mal Infect.* 2003; 3: 173 - 179.
  27. Mostowy S, Behr MA. The origin and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Chest Med.* 2005; 26: 207-216.
  28. Noel H, Smith R, Hewinson G, Kremer K, Brosch R., Gordon S. Myths and misconceptions: the origin and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Rev. Microbiol.* 2009; 7: 537-543.
  29. Sacula A. BCG: who were Calmette and Guerin? *Thorax.* 1983; 38: 806-812.
  30. Sauret J. La cura sanatorial de la tuberculosis. *Enf Emerg.* 2001; 3(4):199-205.
  31. Snider G. Tuberculosis then and now: A personal perspective on the last 50 years. *Ann Intern Med.* 1997; 126(3): 237 -243.
  32. Sterne J. Mediate auscultation, the stethoscope, and the “autopsy of the living”: Medicine’s acoustic culture. *J Med Humanit.* 2001; 22(2):115-136.
  33. Toungoussova O, Bjune G, Caugant D. Epidemic of tuberculosis in the former Sovietic Union: Social and biological reasons. *Tuberculosis.* 2006; 86: 1-10.
  34. Tulodziecki D. Breaking the ties: epistemic significance, bacilli, and under determination. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.* 2007; 38: 627- 641.
  35. Turco J, Byrd M. An interdisciplinary perspective: infectious diseases and history. *Am Biol Teach.* 2001; 63(5): 325-335.
  36. Vynnycky E, Fine PEM. Interpreting the decline in tuberculosis: the role of secular trends in effective contact. *Int J Epidemiol.* 1999; 28: 327 – 334.
  37. World Health Organization. The global plan to stop TB 2011-2015. Geneva: World Health Organization.
  38. World Health Organization. Global tuberculosis control. Geneva: World Health Organization.
  39. Wirth T, Hildebrand F, Béguic C, Wölbeling F, Kubica T, et al. Origin, Spread and Demography of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex. *PLoS Pathog.* 2008; 4(9): 1-9.