



Reseña

## Paradojas que limitan un conocimiento real de la tuberculosis y pueden favorecer su expansión durante la COVID-19

### Paradoxes Limiting Real Knowledge of Tuberculosis that May Favor the Spread of the Disease during COVID-19

Guillermo Barreto Argilagos <sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0963-0733>

Marcelo Beltrão Molento <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0572-5628>

Herlinda de la Caridad Rodríguez Torrens <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1964-6640>

Carolina Deuttner Neumann Barroso <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4458-9764>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Camagüey Ignacio Agramonte Loynaz, Camagüey, Cuba.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Veterinária. Lab. Parasitologia Clínica Veterinária. Universidade Federal do Paraná. Curitiba. Brasil.

\* Autor para la correspondencia(email): [guillermo.barreto@reduc.edu.cu](mailto:guillermo.barreto@reduc.edu.cu)

## RESUMEN

**Antecedentes:** La tuberculosis es la pandemia que más muertes ha causado a la humanidad.

**Objetivo.** alertar sobre incongruencias que limitan la aproximación al conocimiento real de la tuberculosis y pueden favorecer su expansión durante la COVID-19.

**Desarrollo:** seis incongruencias limitan el conocimiento real de la enfermedad: a) su subestimación, b) considerarla exclusiva de la pobreza, c) desestimar los integrantes zoonóticos del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, d) subvalorar a los animales como reservorios, e) ignorar la relación enfermedad - ecología y f) el desfase entre la taxonomía molecular actual y las anteriores limitantes. Factores que la descontextualizan, distorsionan su estado real y retardaron las decisiones para su erradicación hasta 2018. Desde 2020, la casi absoluta subordinación de los sistemas salud a la COVID-19, interfieren este propósito y pueden provocar un retroceso de la tuberculosis a escenarios similares a los de 2012. Los estudios sobre posibles

### Como citar (APA)

Barreto Argilagos, G., Beltrão Molento, M., Rodríguez Torrens, H., & Deuttner Neumann Barroso, C. (2022). Paradojas que limitan un conocimiento real de la tuberculosis y pueden favorecer su expansión durante la COVID-19. *Revista de Producción Animal*, 34(2). <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/e4193>



©El (los) autor (es), Revista de Producción Animal 2020. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia internacional Attribution-NonCommercial 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), asumida por las colecciones de revistas científicas de acceso abierto, según lo recomendado por la Declaración de Budapest, la que puede consultarse en: Budapest Open Access Initiative's definition of Open Access.

sinergias entre ambas pandemias, aunque escasas, pronostican que los coinfectados tienen 2,21 - 2,27 veces más probabilidades de morir o desarrollar una enfermedad grave.

**Conclusiones:** la tuberculosis es la pandemia más antigua y letal para la humanidad; también la más ignorada. A ello han contribuido los excesos de confianza, subestimar: las áreas menos favorecidas del planeta, la participación de animales, el entorno y no adecuar los conocimientos taxonómicos de avanzada en función de estas limitantes. Situación que se agrava ante la prioridad que demanda la COVID-19. Valorar las incongruencias que limitaron un conocimiento más objetivo de la tuberculosis sería un primer paso para su futura erradicación.

**Palabras clave:** complejo *Mycobacterium tuberculosis*, pandemia, subnotificación, tuberculosis, zoonosis (*Fuente MeSH*)

## ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis is the pandemic causing the highest death toll in humans.

**Aim.** To warn on the incongruities that limit an approximation to the real knowledge of tuberculosis, and may favor its spread in the COVID-19 times.

**Development:** Six incongruities are hindering real knowledge of the disease: a) underestimation, b) exclusive occurrence in poor settings, c) underestimation of the zoonotic elements of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, d) underrating of the animal reservoirs, and f) detachment between the current molecular taxonomy and the previous limitations. The factors that contextualize it can alter its real status, and delayed the decisions necessary for its eradication until 2018. Since 2020, almost the absolute subordination of health systems to COVID-19 interfered with that purpose and may cause a setback of tuberculosis to a situation similar to 2012. Though scarce, studies on possible synergies between the two pandemics predict that coinfecting patients are 2.21-2.27-fold more likely to die or develop a serious disease.

**Conclusions:** Tuberculosis is the oldest and most lethal pandemic to humanity; it is also the most commonly ignored. It has been caused by overconfidence, underestimation of the least favored areas of the planet, the participation of animals, the environment, and the absence of a proper state-of-the-art taxonomic knowledge to tackle these threats. This situation has been aggravated by the priority demanded by COVID-19. A first step to achieve its eradication in the future would be to assess the incongruities that hindered the existence of more objective knowledge of tuberculosis.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis* complex, pandemic, under notice, tuberculosis, zoonosis (*Source MeSH*)

Recibido: 12/12/2021

Aceptado: 12/2/2022

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una de las primeras enfermedades humanas. Algunos defienden que surgió en el Neolítico y tuvo un origen zoonótico (Sabin *et al.*, 2020). Fuentes más recientes la remontan al Paleolítico, cuando una micobacteria ambiental, antecesora del posterior complejo

Barreto Argilagos, G., Beltrão Molento, M., Rodríguez Torrens, H.C., Neumann Barroso, C.D.

*Mycobacterium tuberculosis* (MTC), eligió a *Homo sapiens* como especie hospedera exclusiva (Cardona, Catala y Prats, 2021). Pese a la incertidumbre destacan tres elementos: humanos – animales - entorno. No siempre valorados en los estudios del tema (Katale *et al.*, 2019).

La percepción del impacto de las especies zoonóticas del MTC en la salud humana ha sido variable, e incluso nula en múltiples revisiones del tema (Barberis *et al.*, 2017). Recientemente, acorde a la taxonomía más depurada, se propuso reconocer a *M. tuberculosis* como única especie en dicho conjunto (Riojas *et al.*, 2018). Un planteamiento, incuestionable desde el punto de vista molecular, que no da respuestas a la diversidad e individualidad que siempre se les reconoció a los restantes miembros del complejo. Una decisión que contribuiría a atomizar el componente zoonótico de la enfermedad y minimiza el papel de los animales en esta milenaria enfermedad aún más (van de Weg *et al.*, 2020). De nuevo, se pone en riesgo la trílogía humanos-animales-entorno en el fenómeno analizado.

Hasta la primera mitad del siglo XX se valoró a la enfermedad como pandemia letal. En los 80, ante la supuesta erradicación de *M. bovis* en muchos países desarrollados del hemisferio norte, se concluyó que estaba controlada (Kleeberg, 1984). El advenimiento del SIDA, y su frecuente concomitancia con la tuberculosis, desvelaron el incremento de la antibiorresistencia en cepas productoras de esta última. Elemento que potenciaba su expansión y letalidad (Barba, 2020). Una década después, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la reevaluó como “emergencia global” (Candelaria *et al.*, 2014). En 2015 se decidió su definitiva erradicación a través de la campaña “Fin de la TB” (World Health Organization –WHO, 2015), que no inició hasta avanzado el 2018 (Maciel y Almeida da Silva, 2021).

En 2019 se apreciaron los primeros logros; justo el momento en que emergió la COVID-19. La atención hegemónica que demanda su diagnóstico, terapéutica y control limitan el cumplimiento de las metas planeadas para erradicar la tuberculosis (Maciel y Almeida da Silva, 2021). Un mal al que, con toda justicia, se ha identificado como “la pandemia ignorada” (Barba, 2020).

Esta propuesta tiene como objetivo alertar sobre incongruencias que limitan la aproximación al conocimiento real de la tuberculosis y pueden favorecer su expansión durante la COVID-19.

## DESARROLLO

### *Tuberculosis, subvaloración o exceso de confianza; determinismo geográfico y social*

La subvaloración ha devenido el talón de Aquiles de múltiples enfermedades antiguas y letales, en su mayoría zoonóticas. Este encasillamiento propicia su persistencia e incremento; también las trabas a quienes las estudian y tratan de divulgar los resultados logrados. Esta percepción obedece a valoraciones objetivas y subjetivas fuera de contexto que condicionan la imagen distorsionada del problema. Con frecuencia lo que lacera silentemente a una región permanece así hasta que impone un riesgo al resto del mundo (Barreto, Rodríguez y Barreto, 2021). El Ébola es un ejemplo aún palpitante (Gates, 2015).

La tuberculosis es la enfermedad microbiana que ha ocasionado más muertes a la humanidad. Durante los 300 años posteriores a 1750 murieron mil millones de personas; la mayoría entre 1760 – 1810. Momento a partir del cual hubo una tendencia a la disminución hasta 1914. Un punto de incremento explosivo de la enfermedad que acompañó a la Primera Guerra Mundial hasta sus finales (Murray, 2015).

Otras fuentes refieren igual cifra de pérdidas humanas en solo 200 años, comprendidos entre los siglos XVIII y XX. Las estimaciones se realizaron a partir de los primeros registros epidemiológicos compilados en Europa. En los mismos se refiere una incidencia en Londres, Estocolmo y Hamburgo de 900 muertes/100,000 habitantes (Paulson, 2013). Las mejoras en el nivel de vida de las naciones industrializadas y el advenimiento de los antibióticos en el siglo XX redujeron la mortalidad por esta causa (Mondoni, Centanni y Sotgiu, 2020). Esta situación volvería a revertirse durante las dos guerras mundiales (Paulson, 2013).

A un siglo de lo aportado por Koch, en las naciones desarrolladas del hemisferio norte se asumió que la tuberculosis estaba controlada debido a: 1) una terapia actualizada y efectiva; 2) la adopción de medidas preventivas entre las que destacaba la pasteurización de la leche previa a su venta o a la elaboración de sus derivados (Kleeberg, 1984). Resolución encaminada a erradicar los cuantiosos casos de tuberculosis humana debidos a *M. bovis*. A partir de ese momento la especie del MTC con mayor rango de hospederos se obvió en los sucesivos programas de control de la enfermedad (Allen, Ford y Skuce, 2021).

Dos decisiones desacertadas: la primera, inexacta, regionalista e ilusoria. Obviaba la existencia de otros escenarios muy ajenos a tal optimismo: el Sudeste de Asia, África, el Oeste del Pacífico y el Este del Mediterráneo. Aunque se podría citar más ejemplos, estas cuatro regiones aunaban el 95% de los casos y el 98% de las muertes por tuberculosis. Un problema que persiste y se acrecienta (Barba, 2020). La segunda disposición posibilitó la difusión e incremento descontrolados de *M. bovis* tanto en animales domésticos como silvestres, otro desastre que ha heredado el presente siglo (Allen, Ford y Skuce, 2021).

En 1993 la Asamblea General de la OMS declaró a la tuberculosis “emergencia global” debido a su resurgimiento en países en desarrollo y desarrollados. Cesaba así la falacia de asociar la enfermedad a la pobreza (Barba, 2020). La disposición respondía a diversas condicionantes. En primer lugar, la ingente pandemia del SIDA y los riesgos que imponía a los pacientes inmunodeprimidos la aparición creciente de cepas de *M. tuberculosis* antibiorresistentes (Mondal *et al.*, 2016). En segundo lugar, el aumento de las migraciones y las crisis económicas, dos elementos potenciadores de las enfermedades infecciosas (Popejoy *et al.*, 2017). En tercer lugar, destacaba el descuido en que habían caído los programas de control de la enfermedad, pese a ser la segunda causa de muertes humanas en ese momento (Barba, 2020).

En mayo de 2012 los Estados Miembros en la 65ª Asamblea Mundial de la Salud demandaron la presentación de un análisis de la situación mundial de la enfermedad y las estrategias multisectoriales y metas internacionales posteriores a 2015. Dos años después, la OMS presentó su estrategia “Fin de la TB”. Las metas hasta 2035 comprendían una disminución del 95% en la

mortalidad por este concepto (WHO, 2015). Propuesta ratificada en la Asamblea General de las Naciones Unidas (AGNU) en 2018 (WHO, 2018).

En 2019, a un año de iniciada Fin de la TB, la enfermedad cobró 1,4 millones de vidas humanas. Un análisis más detallado puso de manifiesto que 208 000 de los fallecidos estaban coinfectados con el VIH. Dado que los macrófagos constituyen un nicho intracelular fundamental en la respuesta a ambos patógenos se ha teorizado al respecto de una posible modulación conjunta de dichas células para la consecuente aceleración y progresión de ambas enfermedades (Santos-Pereira, Magalhães, Araújo y Osório, 2021). Algo que merita esclarecerse pues, interacciones de este tipo, muy bien podrían involucrar a SARS CoV-2 en el contexto actual.

La OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, a raíz de la expansión acelerada de la COVID-19 en 2020, expresaron su preocupación por la repercusión que la misma podría tener para el logro de las estrategias trazadas en aras de erradicar la tuberculosis (Maciel y Almeida da Silva, 2021). Preocupación muy justificada cuando se valora el panorama actual de los países menos favorecidos económicamente, también los que cuentan con la mayor tasa de afectación (Barba, 2020).

El mejor ejemplo de lo analizado lo brinda Canadá, a pesar de su privilegiado desarrollo industrial. El advenimiento de la COVID-19 impuso a este país la adopción de medidas rápidas y eficientes para su control. Muchas ya aparecían en los programas de lucha contra la tuberculosis. De aplicarse con igual rigor las cifras de casos y la mortalidad habrían sido menores (Long *et al.*, 2020). Quienes aportan esta información reconocen que la terapia antituberculosa desde el siglo XX redujo significativamente la mortalidad y estuvo a punto de erradicar la enfermedad en casi todo el país. La excepción la constituyeron los grupos marginales (indígenas, indigentes sin techos y más recientemente las oleadas de inmigrantes). A estas minorías desfavorecidas y exentas de tratamientos se achaca la persistencia de la enfermedad. ¿Sucede igual ante la COVID-19?

La tuberculosis es otra pandemia que tiene como diana las vías respiratorias. Cuántas razones faltaban para decidir qué hacer. Subvaloración o exceso de confianza, determinismo geográfico y social pueden haber mediado en la incomprensible inercia; lamentablemente, no son las únicas.

### ***Los orígenes de la enfermedad y su entorno***

La tuberculosis ha acompañado a la humanidad durante milenios. Dónde, cuándo y cómo surgió es un tema controversial. Múltiples fuentes coinciden en que, al igual que su hospedero, el sitio fue África (Gutierrez *et al.*, 2005; Wirth *et al.*, 2008). Mediante inferencia bayesiana se estimó que un ancestro del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (ACMTB) emergió en África Oriental hace 40 000 años. Una región desde donde se expandieron los primeros humanos modernos. A partir de aquel ACMTB, 10 000 – 20 000 años después, derivaron dos linajes principales; uno se transmitió a los animales (Wirth *et al.*, 2008). Gutierrez *et al.* (2005) ubican al ACMTB alrededor de 20 000 – 35 000 años antes de la Era Contemporánea. Lo que denota el paralelismo entre la evolución demográfica humana y estos milenarios patógenos, algunos de los cuales también lo

eran para otros mamíferos. Criterios que dan un giro de 180 grados a las teorías previas sobre el origen zoonótico de la enfermedad (Stead, 1997).

Nuevas evidencias, sin descartar el escenario africano, fundamentan que la enfermedad surgió hace 70,000 años antes de la Era Común (AEC) (Cardona *et al.*, 2021). Un momento del Paleolítico Medio cuando los representantes de *Homo sapiens* clasificaban como primates y eran relativamente frágiles, por lo que se organizaban en pequeñas tribus de cazadores y recolectores para sobrevivir (Miller, 2018). Estas cualidades les convirtieron en hospederos exclusivos de un linaje ancestral de *Mycobacterium tuberculosis* responsable de formas no severas pero crónicas de tuberculosis que pudo ser el inicio de esta interrelación. Posteriormente, los cambios durante la Transición Demográfica del Neolítico, dieron paso a formas más virulentas del patógeno, sin riesgos para este de quedar sin hospedero por los incrementos en las densidades poblacionales humanas (Cardona *et al.*, 2021).

Lo analizado da respuestas a dónde y cuándo surgió la enfermedad; no al cómo fue. La variante más plausible postula que, entre 73 000 – 70 000 años AEC, emergió un ancestro del ACMTB. Fue una micobacteria ambiental que, bajo presiones ecológicas, eligió como reservorio a *Homo sapiens*. Se trata de un período insertado en el Paleolítico Medio. El hito más relevante de ese momento fue la conquista y control del fuego. El estrecho contacto alrededor de las hogueras y el aspirar el humo pueden haber condicionado las infecciones primarias crónicas, como se ha descrito (Cardona *et al.*, 2021).

Esta concepción, a pesar de las evidencias a favor del origen en la revolución neolítica, demuestra que la misma fue solo un instante importante de esta historia. Una etapa luego de una crisis climática: la última glaciación. El tránsito al Neolítico contó con un entorno diferente: una extensa zona fértil que excedió los límites de África. Este ecosistema favoreció el tránsito de una economía recolectora a una productora en la que se desarrolló la agricultura y la ganadería. Permitió a nuestros ancestros establecerse en comunidades mayores (Diamond y Bellwood, 2003). Este incremento poblacional condicionó el predominio de formas más virulentas del ACMTB (Cardona *et al.*, 2021). Las migraciones en África, y hacia el exterior, favorecieron su expansión. Un fenómeno continuo –lamentablemente desapercibido- y acrecentado en el siglo XXI, evidencia inequívoca de la interdependencia humanos-entorno-enfermedades (Popejoy *et al.*, 2017).

Los vínculos entre la ganadería del Neolítico y el salto inter-especies de *Mycobacterium bovis*, o de un ancestro similar (Stead, 1997), no contradicen las teorías recientes; simplemente suman otra condicionante a las mismas. *M. bovis* destaca entre los componentes del MTC por su amplia gama de reservorios. Un elemento que le ha permitido arribar a la actualidad como importante causa de tuberculosis en animales y personas (Allen, Ford y Skuce, 2021). Sorprendentemente, se le subvalora e ignora, al igual que a otros miembros zoonóticos, en las revisiones que abordan la enfermedad (Lekko *et al.*, 2020; Arnot y Michel, 2020). Un error que excluye a los animales del entorno humano.

Este tópico pretende incentivar las investigaciones sobre tuberculosis desde el contexto de Una Salud. Opción que explica el por qué ha llegado hasta nuestros días. Quienes abunden en la temática constatarán que muy limitadas investigaciones contemplan esta variante (Katale *et al.*, 2019). [3]

Sobre la relación animales (domésticos y silvestres) - tuberculosis se abundará en el siguiente tópico. Con respecto al entorno, infinito y crucial en la actividad de *Mycobacterium* spp., vale enfatizar dos elementos: a) El cambio climático. *Per se*, basta para borrar la vida actual si no se adoptan medidas urgentes. Cualquier investigación sobre el estado de la tuberculosis debe considerar este elemento (Harries, Martinez y Chakaya, 2021). b) La capacidad de *Mycobacterium* spp. de producir *biofilm*. Fenotipo estimulado bajo estrés ecológico; además, la forma en que prevalecen las bacterias (99.9 %) y les ha permitido su longeva subsistencia (Samal y Das, 2018).

Vale resaltar que, pese al cúmulo de incertidumbres anteriores, se han dado pasos en el estudio de *M. tuberculosis* y *M. bovis* en su fenotipo *biofilm*. Explican su resistencia al entorno y a los antimicrobianos (Richards *et al.*, 2019). Resta abundar en la relación fenotipo - patogenia del MTC, una línea que ha explicado la persistencia y estados de cronicidad en otras enfermedades milenarias (Barreto *et al.*, 2021).

### ***Mycobacterium, el complejo Mycobacterim tuberculosis y la taxonomía molecular***

Si bien la atención a la enfermedad ha sido variable, *Mycobacterium* ha acaparado el interés científico de forma ininterrumpida desde finales del siglo XIX. Las investigaciones sobre patogenia – hospedero enfrentaron un problema colosal: la inmensa cifra de especies. Cantidad ascendente en concordancia con el incremento y la sensibilidad de las técnicas moleculares utilizadas. En 2017 se referían 170 (Forbes, 2017); 188 al año siguiente (Gupta, Lo y Son, 2018) y 197 en diciembre de 2019, más el vaticinio de posibles aumentos para el venidero 2020 (Parrish, 2019).

No fue así. El perfeccionamiento tecnológico de la taxonomía dio una inesperada solución: el fraccionamiento del género en cinco. Cuatro inéditos destinados a las micobacterias no productoras de tuberculosis (*nontuberculous mycobacteria* -NTM): *Mycobacteroides*, *Mycolicibacter*, *Mycolicibacterium* y *Mycolicibacillus*. El quinto retenía el nombre *Mycobacterium* y heredaba las especies causantes de dicha enfermedad en humanos y/o animales (Gupta *et al.*, 2018). La propuesta se acompañó de la correspondiente nomenclatura, publicada en la *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* (IJSEM), revista oficial del *International Committee on Systematics of Prokaryotes* (Oren y Garrity, 2018). Un giro tan imprevisto que algunos aún no asimilan y otros no están al tanto (Tortoli *et al.*, 2019).

Las ventajas de la taxonomía molecular son inobjetable por su precisión e inmediatez. Dos razones para el arribo de primicias de este tipo. Además, la propuesta no afectaba al MTC, cuyo número de especies ha variado en el tiempo, pero al momento de lo analizado, incluía a *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. orygis*, *M. caprae*, *M.*

*pinnipedii*, *M. suricattae* y *M. mungi*. Todas con un denominador común: provocar tuberculosis en humanos y/o animales. Para algunas los primeros son sus reservorios exclusivos (*M. tuberculosis*, *M. africanum* y *M. canettii*). En tanto otras afectan a ambos, de ahí su carácter zoonótico (Thapa *et al.*, 2017). Un colectivo en el que a *M. tuberculosis* se atribuye el mayor porcentaje de muertes humanas. Las ocasionadas por los demás miembros generalmente en áreas poco favorecidas, se subvaloran u obvian (Arnot y Michel, 2020). Un sesgo que falsea las cifras globales de mortalidad.

El año 2018 deparaba una nueva sorpresa. Tal como ocurrió con el género, surgió una propuesta que niega la validez del MTC. Se sustenta en resultados obtenidos mediante: secuenciación de nueva generación (*next-generation sequencing* -NGS), hibridización digital ADN-ADN (*digital DNA-DNA hybridization* -dDDH), e identidad promedia de nucleótidos (average nucleotide identity -ANI). En base a ellos las proverbiales especies reclasifican como cepas (*M. canettii*, *M. orygis* y *M. mungi*) o variedades (las restantes) de *Mycobacterium tuberculosis* (Riojas *et al.*, 2018).

La homogeneidad genética (99.9%) de las especies del MTC era conocida, pero se había respetado su individualidad atendiendo a: sus diferencias en patogenicidad, distribución geográfica, preferencias por hospederos, comportamiento bioquímico y requerimientos nutricionales (Thapa *et al.*, 2017; van de Weg *et al.*, 2020). ¿Desaparece la tuberculosis como zoonosis, o se trata de un rejuego taxonómico?

La gran importancia del género *Mycobacterium* en la salud pública –no solo en países en vías de desarrollo- ha radicado en su componente zoonótico (Katale *et al.*, 2019). Razón por la que numerosos investigadores han hecho caso omiso a la propuesta de Riojas *et al.* (2018). En el propio 2018 se responsabilizó al MTC de 1,2 millones de muertes humanas. Cifra insuficiente si se considera que solo 16 países refirieron el comportamiento de *M. bovis* en pacientes con tuberculosis. La mayor parte de los decesos se concentraron en el Sudeste de Asia y África (Lekko *et al.*, 2020); tal como ha ocurrido desde los años 80 del pasado siglo (Barba, 2020). Por lo cual, se hace un llamado a perfeccionar las técnicas para su diagnóstico en vacunos, caprinos y porcino (Sánchez-Carvajal *et al.*, 2021). En tal sentido, los estudios desde los enfoques de Una Salud, demandan que todas las especies animales sean valoradas como posibles reservorios del MTC (*One Health input paper for the GF strategy development by the Germany Constituency*, 2021).

En las zoonosis debidas al MTC, cuando sus reservorios son vacunos y ovino-caprinos, la leche constituye la vía de contagio principal. La enfermedad sigue un curso lento por lo que pueden transcurrir años hasta que los infectados mueran. Uno basta para transmitirla en la comunidad antes de que se manifiesten los primeros síntomas. Las infecciones simultáneas con *Fasciola hepática* son frecuentes. El trematodo interfiere la respuesta inflamatoria al realizar la prueba intradérmica de la tuberculina, dando lugar a falsos negativos (Barreto y Rodríguez, 2019). El 90 % de los más de mil millones de cabras existentes se concentra en los países más pobres, carentes



de recursos para un diagnóstico adecuado. Allí, la mayoría de los productores elaboran sus quesos a partir de leche cruda (Barreto y Rodríguez, 2018).

El impacto en la salud del MTC, dramático como se ha mencionado en el Sudeste de Asia y África, no excluye a Australia, Nueva Zelanda, Reino Unido, Europa e incluso Estados Unidos (Thapa *et al.*, 2017; Barreto y Rodríguez, 2018; van de Weg *et al.*, 2020). Solo los estudios enfocados desde el punto de vista de Una Salud pueden desvelar las verdaderas causas del fenómeno analizado (Byrne *et al.*, 2021). Mientras no se asuma así, lamentablemente la milenaria enfermedad subsistirá.

No se trata de cuestionar la moderna taxonomía, más bien ponerla en función de las limitaciones anteriores para dar soluciones al margen de especies, cepas, variedades o serovares. No debe ignorarse esa realidad multivariada que rodea a la tuberculosis desde sus inicios. En ella los animales (domésticos y silvestres) y el entorno son cruciales.

### ***La COVID-19 y la tuberculosis***

Las enfermedades infecciosas que afectan el tracto respiratorio (ITR) son responsables de la mayor morbilidad y mortalidad en el mundo. Hasta diciembre de 2019 tres patógenos eran prioridades del Proyecto de la OMS para la investigación y el desarrollo: síndrome respiratorio agudo severo - coronavirus (SARS-CoV), síndrome respiratorio de Oriente Medio - coronavirus (MERS-CoV) y *Mycobacterium tuberculosis* (WHO, 2020). Ese mes surgió en China un nuevo coronavirus: SARS-CoV-2. Desde enero de 2020 se extendió al mundo como la pandemia COVID-19 y acaparó la atención de las instituciones de salud (Maciel y Almeida da Silva, 2021).

Los modelos predictivos, desde inicios de 2020, evidenciaron que la respuesta global a la COVID-19 impondría graves limitaciones a los servicios de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Un análisis, en base a 20 países con una alta carga de la enfermedad (aproximadamente el 54% de lo que acaece mundialmente), pronosticó que los casos anuales tendrían un incremento adicional de 6,3 millones. En tanto, la mortalidad entre 2020 – 2025 sumaría 1,4 millones de defunciones a la media lograda en el lustro previo a 2020. Resultados compatibles a los enfrentados en 2012 (Kasaeva, 2020). La OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, de inmediato expresaron su preocupación por las afectaciones que generaría la nueva pandemia en el cumplimiento de las metas de la campaña Fin de la TB (Maciel y Almeida da Silva, 2021).

En China, epicentro de la pandemia, las notificaciones de pacientes con tuberculosis disminuyeron drásticamente desde la primera semana de iniciar la epidemia viral. El intento por rescatar estos servicios en 2020 fue infructuoso. A corto plazo, la nueva pandemia afectó la información de casos de tuberculosis y los exámenes de seguimiento en el país. El 9% de los pacientes pospusieron o perdieron sus exámenes de seguimiento debido a restricciones por cuarentena o miedo a contraer COVID-19 (Fei *et al.*, 2020).

En Italia, uno de los países europeos más afectados, Di Gennaro *et al.* (2021) puntualizan que la pandemia repercutió negativamente en los pacientes de tuberculosis debido a: una disminución

sensible en términos de diagnóstico y en las capacidades de hospitalización. Paralelamente, hubo un incremento en la severidad de los casos detectados. Estos autores concluyen que las consecuencias aún están por ver.

En Cuba se encausó la experiencia en función de las estrategias trazadas para la erradicación de la tuberculosis antes de 2035. En marzo de 2020 se confirmaron los primeros casos positivos a SARS CoV-2. La obligada polarización en este enfrentamiento afectó el ritmo del control requerido. Al comparar 2020 con 2019, se constató una disminución en el número de muestras clínicas (esputo) enviadas; también la reducción de las correspondientes a la vigilancia de la resistencia de *M. tuberculosis* (Díaz Rodríguez *et al.*, 2020).

La tuberculosis no propició la emergencia de la pandemia viral. Ambas tienen una asociación temporal y logran un impacto sinérgico socio - económico global. Existen pocos estudios de las posibles sinergias. Se trata de informes de casos que involucran solo a un paciente. No obstante, se estima que las personas con COVID – tuberculosis tienen de 2,21 a 2,27 veces más probabilidades de morir o desarrollar una enfermedad grave. La primera, en los casos severos, desencadena un espectro de respuestas inmunológicas entre los que destaca la tormenta de citocinas, generalmente fatal. Las estrategias de inmunosupresión, incluidos los esteroides, pueden incidir en una reactivación de la tuberculosis en el futuro (Visca *et al.*, 2021).

Como resumen vale lo expuesto a continuación: “...Nunca aprendemos de nuestros errores. En los pasados cinco años, la tuberculosis, una enfermedad respiratoria, persistió como la mayor causa de muertes debido a que en la agenda correspondiente era menos visible que otras prioridades”. “...Hoy, los gobiernos enfrentan un camino tortuoso, navegando entre el desastre inminente de la COVID-19 y la plaga de tuberculosis de larga duración. Pero optar por ignorar la tuberculosis de nuevo borraría al menos media década de progreso duramente ganado contra la infección más mortal del mundo y enfermaría a millones de personas más” (Zumla *et al.*, 2020). Si usted se apropia de este mensaje, las horas dedicadas a esta publicación están justificadas.

## **CONCLUSIONES**

La tuberculosis ha sido la pandemia más antigua y letal a la humanidad. También la más ignorada debido a excesos de confianza, subestimar: cuanto acontece en las áreas menos favorecidas del planeta, la participación de animales (domésticos y silvestres), el entorno y no adecuar los conocimientos taxonómicos de avanzada en función de las anteriores limitantes. Todo lo cual se agrava ante la prioridad hegemónica que demanda la COVID-19. Lo cual no impide preparar las mentes y asumir que otras enfermedades son letales. Valorar los factores que sesgaron el mejor control de la tuberculosis en su dimensión real podría ser el primer paso para su futura erradicación.

## REFERENCIAS

- Allen, A. R., Ford, T., & Skuce, R. A. (2021). Does *Mycobacterium tuberculosis* var. *bovis* Survival in the Environment Confound Bovine Tuberculosis Control and Eradication? A Literature Review. *Veterinary medicine international*. <https://doi.org/10.1155/2021/8812898>
- Arnot, L. F., & Michel, A. (2020). Challenges for controlling bovine tuberculosis in South Africa. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 87(1), 1-8. <https://hdl.handle.net/10520/EJC-1e8c7738f4>
- Barba, J.R. Tuberculosis. (2020) ¿Es la pandemia ignorada? *Rev Mex Pato Clin Med Lab.*, 67 (2), 93-112. <https://dx.doi.org/10.35366/95554>
- Barberis, I., Bragazzi, N. L., Galluzzo, L., & Martini, M. (2017). The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 58(1), E9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5432783/>
- Barreto Argilagos, G., Rodríguez Torrens, H., & Barreto Rodríguez, H. (2021). Brucelosis, aspectos que limitan su justa valoración. *Revista de Salud Animal*, 43(1). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0253570X2021000100001&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0253570X2021000100001&script=sci_arttext&tlng=pt)
- Barreto, G., & Rodríguez, H. (2018). Capítulo 11. Enfermedades bacterianas frecuentes en las cabras. *Adela Bidot y Juan J. Paretas. La Habana*.
- Barreto Argilagos, G., & Rodríguez Torrens, H. de la C. (2019). Dos zoonosis ancestrales reemergen y se complementan. *Revista de Producción Animal*, 31(1), 58-60. <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/e2679>
- Byrne, A. W., Barrett, D., Breslin, P., Madden, J. M., O'Keeffe, J., & Ryan, E. (2021). Future Risk of Bovine Tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) Breakdown in Cattle Herds 2013–2018: A Dominance Analysis Approach. *Microorganisms*, 9(5), 1004. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051004>
- Cardona, P. J., Català, M., & Prats, C. (2021). The Origin and Maintenance of Tuberculosis is Explained by Its Subclinical Course, the Neolithic Revolution Being the Trigger for Its Devastating Deadly Drift. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-437338/v1>
- Di Gennaro, F., Gualano, G., Timelli, L., Vitozzi, P., Di Bari, V., Libertone, R., Cerva, C., Pinnarelli, L., Nisii, C., Ianniello, S., Mosti, S., Bevilacqua, N., Iacomi, F., Mondì, A., Topino, S., Goletti, D., Vaia, F., Ippolito, G., Girardi, E., & Palmieri, F. (2021). Increase in tuberculosis diagnostic delay during first wave of the COVID-19 pandemic: data from an Italian infectious disease referral hospital. *Antibiotics*, 10(3), 272. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030272>

- Diamond, J., & Bellwood, P. (2003). Farmers and their languages: the first expansions. *Science*, 300(5619), 597-603. <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1078208>
- Díaz Rodríguez, R., Lemus Molina, D., & Martínez Romero, M. R. (2020). La tuberculosis en Cuba en tiempos de COVID-19: ¿retroceso en su plan de eliminación?. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 72(3). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602020000300014](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602020000300014)
- Fei, H., Yinyin, X., Hui, C., Ni, W., Xin, D., Wei, C., Tao, L., Shitong, H., Miaomiao, S., Mingting, C., Keshavjee, S., Yanlin, Z., Chin, D. P., & Jianjun, L. (2020). The impact of the COVID-19 epidemic on tuberculosis control in China. *The Lancet Regional Health-Western Pacific*, 3, 100032. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2020.100032>
- Forbes, B. A. (2017). Mycobacterial taxonomy. *Journal of clinical microbiology*, 55(2), 380-383. <https://doi.org/10.1128/JCM.01287-16>
- Gates, B. (2015). The next epidemic—lessons from Ebola. *New England Journal of Medicine*, 372(15), 1381-1384. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1502918>
- Gupta, R. S., Lo, B., & Son, J. (2018). Phylogenomics and comparative genomic studies robustly support division of the genus Mycobacterium into an emended genus Mycobacterium and four novel genera. *Frontiers in microbiology*, 9, 67. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00067>
- Gutierrez, M. C., Brisse, S., Brosch, R., Fabre, M., Omais, B., Marmiesse, M., Supply, P., & Vincent, V. (2005). Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of Mycobacterium tuberculosis. *PLoS pathogens*, 1(1), e5. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0010005>
- Harries, A. D., Martinez, L., & Chakaya, J. M. (2021). Tackling climate change: measuring the carbon footprint of preventing, diagnosing and treating TB. *Public health action*, 11(1), 40. <https://doi.org/10.5588/pha.20.0076>
- [Kasaeva, T. \(2020\). Coping with TB in the time of COVID-19. https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/tbcovid-webinar-presentation.pdf?sfvrsn=1377b5b1\\_8](https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/tbcovid-webinar-presentation.pdf?sfvrsn=1377b5b1_8)
- Katale, B. Z., Mbugi, E. V., Keyyu, J. D., Fyumagwa, R. D., Rweyemamu, M. M., Van Helden, P. D., Dockrell, H. M., & Matee, M. I. (2019). One Health approach in the prevention and control of mycobacterial infections in Tanzania: lessons learnt and future perspectives. *One Health Outlook*, 1(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s42522-019-0002-1>
- Kleeberg, H. H. (1984). Human tuberculosis of bovine origin in relation to public health. *Revue Scientifique et Technique Office International des Epizooties*, 3(1), 11-32. <https://www.semanticscholar.org/paper/Human-tuberculosis-of-bovine-origin-in-relation-to-Kleeberg/2105051790e223acf8abb302b3f5f1228c85eaf>

- Barreto Argilagos, G., Beltrão Molento, M., Rodríguez Torrens, H.C., Neumann Barroso, C.D.
- Lekko, Y. M., Ooi, P. T., Omar, S., Mazlan, M., Ramanan, S. Z., Jasni, S., Jesse, F. F. A., & Che-Amat, A. (2020). Mycobacterium tuberculosis complex in wildlife: Review of current applications of antemortem and postmortem diagnosis. *Veterinary world*, 13(9), 1822. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7566238/>
- Long, R., King, M., Doroshenko, A., & Heffernan, C. (2020). Tuberculosis and COVID-19 in Canada. *E Clinical Medicine*, 27. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100584>
- Maciel, E. L., & Silva, P. E. A. D. (2021). Fighting tuberculosis: from 1993 to 2035 during the COVID-19 era. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 47. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210033>
- Miller, E. F., Manica, A., & Amos, W. (2018). Global demographic history of human populations inferred from whole mitochondrial genomes. *Royal Society open science*, 5(8), 180543. <https://doi.org/10.1098/rsos.180543>
- Mondal, M. N. I., Nazrul, H. M., Chowdhury, M. R. K., & Howard, J. (2014). Socio-demographic factors affecting knowledge level of Tuberculosis patients in Rajshahi City, Bangladesh. *African health sciences*, 14(4), 855-865. <https://www.ajol.info/index.php/ahs/article/view/111387>
- Mondoni, M., Centanni, S., & Sotgiu, G. (2020). New perspectives on difficult-to-treat tuberculosis based on old therapeutic approaches. *International Journal of Infectious Diseases*, 92, S91-S99. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.039>
- Murray, J. F. (2015). Tuberculosis and World War I. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 192(4), 411-414. <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0135OE>
- One Health input paper for the GF strategy development by the Germany Constituency. (2021). Integration of the One Health approach into the work of the Global Fund to Fight AIDS, TB and Malaria. [https://www.theglobalfund.org/media/10617/strategydevelopment\\_2021onehealthapproach\\_inputpaper\\_en.pdf](https://www.theglobalfund.org/media/10617/strategydevelopment_2021onehealthapproach_inputpaper_en.pdf)
- Oren, A., & Garrity, G. (2018). List of new names and new combinations previously effectively, but not validly, published. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 68(7), 1411-1417. <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/ijsem/10.1099/ijsem.0.002711>
- Parrish, N. (2019). An update on mycobacterial taxonomy, 2016–2017. *Journal of clinical microbiology*, 57(5), e01408-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01408-18>
- Paulson, T. (2013). Epidemiology: a mortal foe. *Nature*, 502(7470), S2-S3. <https://doi.org/10.1038/502S2a>
- Popejoy, M. W., Gasana, J., & Ravikumar, R. (2017). The pandemic nature of reemerging tuberculosis and the role of population migration in its spread. *MOJ Public Health*, 6(4),

383-392. <https://medcraveonline.com/MOJPH/the-pandemic-nature-of-reemerging-tuberculosis-and-the-role-of-population-migration-in-its-spread.html>

- Popejoy, M. W., Gasana, J., Ravikumar, R., Westphal, D., Mendy, A. (2017). The pandemic nature of reemerging tuberculosis and the role of population migration in its spread. *MOJ Public Health*, 6(4). <https://medcraveonline.com/MOJPH/the-pandemic-nature-of-reemerging-tuberculosis-and-the-role-of-population-migration-in-its-spread.html>
- Riojas, M. A., McGough, K. J., Rider-Riojas, C. J., Rastogi, N., & Hazbón, M. H. (2018). Phylogenomic analysis of the species of the Mycobacterium tuberculosis complex demonstrates that Mycobacterium africanum, Mycobacterium bovis, Mycobacterium caprae, Mycobacterium microti and Mycobacterium pinnipedii are later heterotypic synonyms of Mycobacterium tuberculosis. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 68(1), 324-332. <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/ijsem/10.1099/ijsem.0.002507?crawler=true>
- Candelaria, S. R., Llanes, L. G., & Ranero, V. M. (2015). Evaluación del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis en Bauta. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 52(1), 98-105. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=56204>
- Sabin, S., Herbig, A., Vågane, Å. J., Ahlström, T., Bozovic, G., Arcini, C., Kühnert, D., & Bos, K. I. (2020). A seventeenth-century Mycobacterium tuberculosis genome supports a Neolithic emergence of the Mycobacterium tuberculosis complex. *Genome biology*, 21(1), 1-24. <https://doi.org/10.1186/s13059-020-02112-1>
- Das, P. K., & Samal, S. (2018). Microbial biofilms: pathogenicity and treatment strategies. *PharmaTutor*, 6(1), 16-22. <https://doi.org/10.29161/PT.v6.i1.2018.16>
- Sánchez-Carvajal, J. M., Galán-Relaño, Á., Ruedas-Torres, I., Jurado-Martos, F., Larenas-Muñoz, F., Vera, E., Gómez-Gascón, L., Cardoso-Toset, F., Rodríguez-Gómez, I. M., Maldonado, A., Carrasco, L., Tarradas, C., Gómez-Laguna, J., & Luque, I. (2021). Real-Time PCR validation for Mycobacterium tuberculosis complex detection targeting IS6110 directly from bovine lymph nodes. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 231. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.643111>
- Santos-Pereira, A., Magalhães, C., Araújo, P. M., & Osório, N. S. (2021). Evolutionary Genetics of Mycobacterium Tuberculosis and HIV-1: "The Tortoise and the Hare". *Microorganisms*, 9(1), 147. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010147>
- Stead, W. W. (1997). The origin and erratic global spread of tuberculosis: how the past explains the present and is the key to the future. *Clinics in chest medicine*, 18(1), 65-77. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70356-7](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70356-7)
- Thapa, J., Nakajima, C., Gairhe, K. P., Maharjan, B., Paudel, S., Shah, Y., Mikota, S. K., Kaufman, G. E., McCauley, D., Tsubota, T., Gordon, S. V., & Suzuki, Y. (2017). Wildlife

Barreto Argilagos, G., Beltrão Molento, M., Rodríguez Torrens, H.C., Neumann Barroso, C.D.

tuberculosis: An emerging threat for conservation in South Asia. In *Global exposition of wildlife management*. IntechOpen. <https://www.intechopen.com/chapters/52794>

Tortoli, E., Brown-Elliott, B. A., Chalmers, J. D., Cirillo, D. M., Daley, C. L., Emler, S., Floto, R. A., Garcia, M. J., Hoefsloot, W., Koh, W. J., Lange, C., Loebinger, M., Maurer, F. P., Moimoto, K., Niemann, S., Richter, E., Turenne, C. Y., Vasireddy, R., Vasireddy, S., Wagner, ... & van Ingen, J. (2019). Same meat, different gravy: ignore the new names of mycobacteria. *European Respiratory Journal*, 54(1). <https://erj.ersjournals.com/content/54/1/1900795.short>

van de Weg, C. A., de Steenwinkel, J. E., Miedema, J. R., Bakker, M., van Ingen, J., & Hoefsloot, W. (2020). The tough process of unmasking the slow-growing mycobacterium: case report of Mycobacterium microti infection. *Access Microbiology*, 2(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7525059/>

Visca, D., Ong, C. W. M., Tiberi, S., Centis, R., D'Ambrosio, L., Chen, B., Mueller, J., Mueller, P., Duarte, R., Dalcolmo, M., Sotgiu, G., Migliori, G. B., & Goletti, D. (2021). Tuberculosis and COVID-19 interaction: a review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*, 27(2), 151-165. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>

Wirth, T., Hildebrand, F., Allix-Béguec, C., Wölbeling, F., Kubica, T., Kremer, K., van Soolingen, D., Rüsche-Gerdes, S., Locht, C., Brisse, S., Meyer, A., Supply, P., & Niemann, S. (2008). Origin, spread and demography of the Mycobacterium tuberculosis complex. *PLoS pathogens*, 4(9), e1000160. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000160>

World Health Organization. (2018). UN General Assembly adopts modalities resolution for the UN High-Level Meeting on TB, 26 September 2018. <https://www.who.int/news/item/04-04-2018-un-general-assembly-adopts-modalities-resolution-for-the-un-high-level-meeting-on-tb-26-september-2018>

World Health Organization. (2018). WHO Updates Blueprint List of Priority Diseases. <https://globalbiodefense.com/2018/02/12/who-updates-blueprint-list-of-priority-diseases/>

World Health Organization. The End TB Strategy. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015. Available at: <https://www.who.int/tb/strategy/end-tb/en/>

World Health Organization. (2015). The End TB Strategy. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015. *Contract No.:* WHO/HTM/TB. [https://www.who.int/tb/End\\_TB\\_brochure.pdf](https://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf)

Zumla, A., Wang, F. S., Ippolito, G., Petrosillo, N., Agrati, C., Azhar, E. I., Chang, C., El-Kafrawy, S. A., Osman, M., Zitvogel, L., Galle, P. R., Locatelli, F., Gorman, E., Cordon-Cardo, C., O'Kane, C., McAuley, D., & Maeurer, M. (2020). Reducing mortality and morbidity in patients with severe COVID-19 disease by advancing ongoing trials of Mesenchymal Stromal (stem) Cell (MSC) therapy—Achieving global consensus and



visibility for cellular host-directed therapies. *International Journal of Infectious Diseases*, 96, 431-439. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.040>

## **CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES**

Concepción y diseño de la investigación: GBA, MBM, HRT, CDNB; análisis e interpretación de los datos: GBA, MBM, HRT, CDNB; redacción del artículo: GBA, HRT.

## **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.