

Detección de la tuberculosis en restos humanos antiguos: revisión narrativa desde la paleopatología y la paleogenómica

José Mauricio Hernández-Sarmiento^{1,2}, Diana Marcela Berrio Galeano² y Timisay Monsalve-Vargas²

¹Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

²Facultad de Ciencias Sociales y Humanas, Laboratorio de Osteología Antropológica y Forense, Programa de Antropología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

*Corresponding Author: hernandez.sarmiento@udea.edu.co

RESUMEN

Esta revisión narrativa examina los principales métodos empleados para detectar tuberculosis en restos humanos antiguos, destacando su valor para comprender la evolución y dispersión histórica del Complejo de *Mycobacterium tuberculosis*. Se integran hallazgos relevantes provenientes de la literatura científica en paleopatología y paleogenómica, abordando enfoques macroscópicos, microscópicos, moleculares y bioquímicos. Aunque lesiones esqueléticas como la enfermedad de Pott o la osteoartropatía hipertrófica pueden sugerir tuberculosis, el diagnóstico confiable exige técnicas de biología molecular y análisis de biomarcadores lipídicos específicos. Se discuten avances recientes en la recuperación y amplificación de ácido desoxirribonucleico antiguo altamente degradado, así como en la identificación del Complejo de *Mycobacterium tuberculosis* mediante reacción en cadena de la polimerasa dirigida, tipificación mediante espaciadores oligonucleotídicos, análisis de polimorfismos genéticos y estudios metagenómicos. La detección de ácidos micólicos y micocerosicos mediante cromatografía líquida complementa estos métodos, especialmente cuando no es posible recuperar material genético. Esta integración ha permitido identificar infecciones subclínicas, coinfecciones y adaptaciones del Complejo de *Mycobacterium tuberculosis* a diversos contextos ecológicos y humanos. Se concluye que un abordaje multidisciplinar incrementa la sensibilidad diagnóstica y ofrece una base sólida para reconstruir la historia evolutiva, la diversidad genética y el impacto biosocial de la tuberculosis en poblaciones pretéritas.

Palabras clave:

Complejo *Mycobacterium
Tuberculosis* (MTBC)
ADN antiguo
Bioarqueología
Paleopatología

Recibido: 14-04-2025

Aceptado: 02-06-2025

ABSTRACT

This narrative review examines the main methods used to detect tuberculosis in ancient human remains, highlighting their value for understanding the historical evolution and spread of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. Relevant findings from the scientific literature in paleopathology and paleogenomics are integrated, addressing macroscopic, microscopic, molecular, and biochemical approaches. Although skeletal lesions such as Pott's disease or hypertrophic osteoarthropathy may suggest tuberculosis, reliable diagnosis requires techniques from molecular biology and the analysis of specific lipid biomarkers. Recent advances are discussed in the recovery and amplification of highly degraded ancient deoxyribonucleic acid, as well as in the identification of the *Mycobacterium tuberculosis* complex through targeted polymerase chain reaction, spacer oligonucleotide typing, genetic polymorphism analysis, and metagenomics. The detection of mycolic and mycocerosic acids using liquid chromatography complements these methods, particularly when deoxyribonucleic acid cannot be recovered. This methodological integration has enabled the identification of subclinical infections, coinfections, and adaptations of the *Mycobacterium tuberculosis* complex to various ecological and human contexts. It is concluded that a multidisciplinary approach increases diagnostic sensitivity and provides a robust foundation for reconstructing the evolutionary history, genetic diversity, and biosocial impact of tuberculosis in past populations.

Keywords:

Mycobacterium Tuberculosis
Complex (MTBC)
Ancient DNA
Bioarchaeology
Paleopathology

Introducción

La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las principales preocupaciones de salud pública a nivel mundial. Según el informe más reciente de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2024), en 2023 se registraron aproximadamente 10.8 millones de nuevos casos y 1.25 millones de muertes asociadas, lo que la posiciona como la enfermedad infecciosa más letal a nivel global (WHO, 2024). Su persistencia, especialmente en países de bajos y medianos ingresos, subraya la importancia de comprender su origen, evolución y patrones de transmisión para diseñar estrategias de control más efectivas.

El estudio de TB en restos humanos antiguos proporciona una vía única para rastrear la historia evolutiva del patógeno y analizar su impacto en distintas poblaciones a lo largo del tiempo. Métodos como la observación macroscópica de lesiones, el análisis de ADN antiguo (aADN) y la detección de biomarcadores lipídicos permiten identificar la presencia del Complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) incluso en ausencia de evidencia esquelética visible (HersHKovitz et al., 2008; Lee et al., 2015, 2023; Luna et al., 2020). Estos enfoques han sido clave para reconstruir la epidemiología de la TB en diversos contextos arqueológicos (Lombardi y García Cáceres, 2000; Zink et al., 2003a; Jaeger et al., 2012;). Este tipo de revisión resulta especialmente pertinente, ya que permite integrar los avances metodológicos más relevantes en el diagnóstico paleopatológico de la TB. La articulación entre enfoques macroscópicos, moleculares y bioquímicos ofrece una visión más precisa sobre la prevalencia, evolución y adaptación del MTBC en distintas épocas y regiones. Además, este conocimiento histórico aporta modelos útiles para entender la dinámica de transmisión del patógeno, con implicaciones valiosas para la salud pública actual.

Esta revisión tiene como objetivo analizar los principales métodos utilizados para detectar TB en restos óseos humanos antiguos, desde los hallazgos morfológicos hasta las técnicas moleculares y la identificación de biomarcadores lipídicos. Asimismo, se discuten los desafíos metodológicos en contextos arqueológicos y se presentan casos representativos que han contribuido a la comprensión de la distribución y evolución histórica del MTBC.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo búsquedas electrónicas sin restricciones de idioma ni fecha en bases como PubMed, Embase, Scopus, Anthropological Index y Google Scholar. Se utilizaron descriptores *Medical Subject Headings* (MeSH) y términos libres relacionados con la TB antigua, restos óseos, diagnóstico molecular y biomarcadores lipídicos. Se incluyeron estudios originales que documentaran hallazgos morfológicos, moleculares o bioquímicos MTBC en contextos arqueológicos, priorizando aquellos con aportes metodológicos relevantes. No se aplicaron criterios sistemáticos de inclusión ni evaluación formal de calidad, dado que el enfoque fue interpretativo y exploratorio, más que exhaustivo.

Resultados y Discusión

En el proceso de revisión se identificaron 1132 artículos a partir de las búsquedas realizadas en las bases de datos consultadas y se seleccionaron finalmente 46 estudios que cumplieron con los requisitos temáticos establecidos. A continuación, se presentan los hallazgos más relevantes extraídos de la literatura analizada.

Patogénesis y propagación de la tuberculosis

La TB, causada por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), se transmite por vía aérea mediante la inhalación de aerosoles generados por la tos, estornudos o la saliva de personas infectadas. Una vez inhalado, el bacilo se aloja en los alvéolos pulmonares, donde es fagocitado por macrófagos, iniciando la formación del complejo primario o complejo de Ghon (Cambier, Falkow y Ramakrishnan, 2014). En la mayoría de los casos, el sistema inmune controla la infección, dando lugar a una forma latente que puede reactivarse años después, especialmente ante condiciones de inmunosupresión (Palanivel et al., 2023). La reactivación del bacilo o una nueva exposición pueden dar lugar a la TB secundaria, fase en la que la diseminación del microorganismo a otros órganos se torna más probable, afectando tejidos blandos e incluso estructuras óseas (Waldron, 2009). En paleopatología, es precisamente en esta fase donde las lesiones óseas características se hacen visibles. Dentro

de estas manifestaciones secundarias, se destacan tres tipos de afectación ósea principales: TB vertebral (enfermedad de Pott), TB osteomielítica y TB artrítica (Spekker et al., 2018).

Evidencia paleopatológica de la tuberculosis: identificando lesiones esqueléticas de la enfermedad

Aunque la TB afecta principalmente a los pulmones, su forma extra-pulmonar puede comprometer el sistema esquelético en aproximadamente el 3 % al 5 % de los casos no tratados (Waldron, 2009; Andersson, 2021). Esta proporción varía según el contexto histórico, con mayor prevalencia en niños en ciertos entornos. Por ejemplo, se ha reportado una tasa del 12 % en población infantil hospitalizada en sanatorios durante las décadas de 1930 y 1950 (Roberts y Bernard, 2015). Los cambios óseos resultan del establecimiento de tejido inflamatorio granulomatoso, que muestra predilección por estructuras altamente vascularizadas. Desde la perspectiva paleopatológica, estas manifestaciones pueden dividirse en dos grandes grupos: *Minor Osseous Lesions Attributable to Tuberculosis* (MOLAT), que en español puede traducirse como "lesiones óseas menores atribuibles a TB" y las formas avanzadas. Las MOLAT incluyen alteraciones como la aposición periosteal en la cara visceral de costillas, evidencia de hipervascularización en cuerpos vertebrales, cambios endocraneales y osteoartropatía hipertrófica. Aunque su interpretación diagnóstica sigue en debate, su presencia combinada puede sustentar la sospecha de TB en ausencia de destrucción ósea severa (Santos y Roberts, 2001).

Entre las formas avanzadas, la afectación costal y vertebral son las más características. Las costillas muestran formación de hueso nuevo periosteal en su superficie visceral, asociada a TB pulmonar activa. Estas alteraciones se han documentado desde contextos neolíticos en Hungría hasta restos de neandertales, reflejando la larga historia evolutiva de la enfermedad (Nicklisch et al., 2012; Masson et al., 2015; Lee et al., 2023). La enfermedad de Pott es la manifestación vertebral más reconocida, afectando la región anterior de los cuerpos vertebrales con colapso, fusión y deformidades angulares (Viswanathan y Subramanian, 2023). Aunque habitualmente no se ven más de cuatro vértebras afectadas, esta no es una regla estricta, ya que

también se han descrito lesiones en porciones posteriores (Holloway et al., 2013).

Además, se ha registrado osteopatía hipertrófica pulmonar (OHP), secundaria a infecciones respiratorias crónicas como la TB. Un caso notable corresponde a un individuo de unos 7.000 años hallado en Hungría, con extensa reacción periosteal (Masson et al., 2015). También se han reportado afectaciones craneales, especialmente en coinfecciones o diseminación meníngea (Donoghue et al., 2005), así como osteomielitis tuberculosa en sitios húngaros (Pósa et al., 2015).

La TB articular afecta principalmente la cadera y la rodilla, representando entre el 15 % y el 30 % y entre el 10 % y 20 % de los casos no espinales, respectivamente (Holloway et al., 2013). Estas manifestaciones se caracterizan por destrucción articular con escasa neoformación ósea, aunque se han documentado casos con formación ósea reactiva asociada a procesos de curación prolongada (Mays et al., 2001).

El diagnóstico diferencial de los signos de afectación tuberculosa es complejo, ya que otras patologías infecciosas, degenerativas o neoplásicas pueden generar alteraciones similares. Fracturas por compresión, artritis piógena o reumatoide, brucelosis, histoplasmosis, nódulos de Schmorl y tumores óseos deben considerarse antes de establecer una atribución definitiva (Ortner, 2003; Dangvard Pedersen, 2016). La confiabilidad del diagnóstico depende de la distribución anatómica, el patrón de destrucción, la ausencia de esclerosis marginal y la combinación de varios indicadores.

Técnicas bacteriológicas y microscópicas para la detección de TB en restos óseos antiguos

En paleopatología, el uso de técnicas microscópicas e histológicas, junto con métodos bacteriológicos, ha contribuido a la identificación de infecciones antiguas como la TB. Sin embargo, su aplicación presenta limitaciones metodológicas. El aislamiento por cultivo, común en microbiología clínica, suele ser ineficaz en tejidos arqueológicos debido a la pérdida de viabilidad bacteriana (Salo et al., 1994). Además, la contaminación postmortem por microorganismos ambientales puede interferir en los resultados (Tsokos y Püschel, 2001). Las alteraciones

histológicas, como la formación de hueso nuevo o las reacciones periosteales, no son exclusivas de la TB y pueden asociarse a otras enfermedades o condiciones ambientales, por lo que su interpretación requiere el apoyo de métodos complementarios, especialmente moleculares (Morris, Harrison y Partridge, 2006). Un ejemplo destacado es el estudio de Lombardi y García Cáceres (2000) en una momia precolombina de la cultura Nasca (Perú), en el cual se identificó TB multisistémica mediante un enfoque integral que combinó análisis anatomo-radiológicos, bacteriológicos, moleculares y paleo-epidemiológicos. La observación de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en tejidos pleuro-pulmonares mediante microscopía electrónica de transmisión, junto con la detección del marcador IS6110, confirmó la infección. Los autores propusieron una alta prevalencia de TB en la costa sur de Perú y norte de Chile antes del contacto europeo, posiblemente intensificada por urbanización y prácticas pastoriles.

Otro caso relevante es el de Nicklisch et al. (2012), quienes identificaron TB en restos neolíticos de Alemania central. A través de histología y microtomografía computarizada (micro-CT), se detectaron lesiones costales y vertebrales compatibles con TB, que posteriormente fueron confirmadas por análisis moleculares. Este estudio relaciona la aparición de la enfermedad con cambios sociales como el sedentarismo, la agricultura y la domesticación de animales. Estos hallazgos subrayan el valor de las técnicas microscópicas y bacteriológicas como herramientas complementarias en el diagnóstico paleopatológico de la TB, destacando la necesidad de enfoques interdisciplinarios para aumentar la confiabilidad diagnóstica en contextos arqueológicos.

Análisis Biomoleculares para la Detección de aADN del MTBC

Extracción de aADN

La identificación molecular de MTB en contextos arqueológicos depende de la recuperación eficiente de aADN, un material altamente fragmentado y vulnerable a la degradación química y contaminación exógena (Hershkovitz et al., 2008; Masson et al., 2015). Tras la muerte del organismo, el ADN queda expuesto a procesos hidrolíticos y oxidativos, generando errores de replicación que dificultan su análisis (Dabney,

Meyer y Paabo, 2013). Su conservación mejora significativamente en climas fríos.

La proporción de ADN endógeno suele ser inferior al 10 % del metagenoma total, y el de patógenos antiguos representa menos del 0,5 % (Warinner et al., 2017). Por ello, la extracción requiere condiciones rigurosamente controladas, limpieza mecánica y química de las muestras, y protocolos libres de contaminación (Hershkovitz et al., 2008).

Los protocolos convencionales incluyen descalcificación con EDTA, digestión con proteinasa K y purificación con columnas de sílice o precipitación con isopropanol, a menudo complementados con tampones líticos y sales caotrópicas. En casos de ADN altamente dañado, se ha utilizado bromuro de N-fenaciltiolium (PTB) para romper enlaces cruzados (Masson et al., 2015). Protocolos recientes han mejorado notablemente la eficiencia. Carøe et al. (2018) desarrollaron el método BEST, que prescinde de purificación intermedia y emplea desnaturalización térmica, lo que reduce la pérdida de fragmentos. Maixner et al. (2022) propusieron una técnica basada en poliacrilamida lineal (LPA) y etanol sin sal, permitiendo recuperar fragmentos tan pequeños como 20 pb incluso en muestras inhibidas.

En el estudio de Jäger et al. (2022), se aplicó una variante del protocolo de Maixner et al. (2022) a restos óseos de una partera húngara del siglo XVIII con sospecha de coinfección TB-sífilis. El protocolo incluyó descalcificación extendida con EDTA y proteinasa K, seguida de disrupción mecánica intensiva (perlas de granate y congelación en nitrógeno líquido). La purificación mediante cloroformo-isoamilo y etanol con LPA permitió recuperar fragmentos ultracortos de MTB, incluso desde fases orgánicas. Este enfoque ha demostrado ser eficaz en contextos de preservación comprometida y representa un avance relevante para estudios paleogenómicos en TB.

Identificación molecular de aADN del MTBC

Desde los años noventa, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha sido fundamental en la detección de MTB en restos antiguos, al permitir la amplificación de regiones específicas del ADN. La visualización de estos fragmentos se realiza mediante electroforesis, mientras que la identidad de las secuencias amplificadas es confirmada posteriormente

mediante secuenciación tipo Sanger (Zink et al., 2007). Sin embargo, su requerimiento de fragmentos relativamente largos (>70 pb) y conocimiento previo del patógeno limita su utilidad en ADN degradado (Arriaza et al., 1995).

En el caso de la TB, la amplificación por PCR de las secuencias de inserción *IS6110* e *IS1081* han sido ampliamente utilizadas por su alta especificidad y número de copias en el genoma del MTBC (Masson et al., 2015). En Hungría, estas secuencias permitieron identificar infecciones desde el Neolítico hasta el siglo XVIII (Masson et al., 2013; Szikossy et al., 2015), y en América del Sur se ha detectado TB precolombina incluso sin lesiones óseas visibles (Baron, Hummel y Herrmann, 1996; Zink et al., 2003a). Sin embargo, la especificidad de *IS6110* ha sido cuestionada, ya que se han identificado secuencias similares en micobacterias no tuberculosas (MNT) capaces de inducir lesiones óseas (Müller, Roberts y Brown, 2015). Por ello, se recomienda interpretar estos hallazgos con cautela y junto con otros marcadores y evidencia paleopatológica.

El uso de *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) representa una alternativa complementaria de alta especificidad, útil para distinguir especies dentro del MTBC. En particular, mutaciones en los genes *katG* y *gyrA* permiten clasificar las cepas en cuatro grupos genéticos principales, según polimorfismos en los codones 463, 203 (*katG*) y 95 (*gyrA*) (Witas et al., 2015). Otros marcadores como *rpoB*, asociado a resistencia a rifampicina, y *oxyR*, inactivado en MTB, pero funcional en *M. bovis*, también han sido aplicados para aumentar la especificidad diagnóstica (Taylor et al., 1999). Esta integración de múltiples marcadores ha enriquecido los estudios paleogenómicos, permitiendo rastrear la evolución, dispersión y diversidad genética del complejo MTBC a lo largo de la historia humana.

Adicional a lo anterior, los avances en técnicas de secuenciación, *spoligotyping* y análisis metagenómico han permitido caracterizar con mayor precisión los linajes del MTBC en restos humanos antiguos, aportando evidencia clave sobre su evolución, transmisión y diversidad genética. Zink et al. (2003b) aplicaron *spoligotyping* a momias egipcias y detectaron ADN de MTB en la mayoría de las muestras, sin presencia de *M. bovis*, lo que sugiere una transmisión predominantemente humana en ese contexto.

Adicionalmente, se identificaron patrones compatibles con *M. africanum*, reforzando la diversidad histórica del complejo MTBC.

Por otro lado, el estudio de Bos et al. (2014) analizó genomas antiguos de esqueletos precolombinos y encontró que estos genomas estaban estrechamente relacionados con *Mycobacterium pinnipedii*, un linaje adaptado a mamíferos marinos como focas y leones marinos. Estos hallazgos desafían la noción tradicional de que la TB en las Américas se introdujo exclusivamente por los colonizadores europeos. El análisis genómico mostró que los genomas antiguos compartían 76 SNPs con cepas modernas de *M. pinnipedii* y presentaban signos de adaptación, incluyendo cinco SNPs únicos que indican una posible presión selectiva positiva. Estos hallazgos sugieren que las adaptaciones específicas al huésped y la diseminación de la TB podrían haber ocurrido entre el 700 y el 1.000 d.C. Entender estos orígenes zoonóticos y los procesos de adaptación puede ofrecer nuevas perspectivas sobre la interacción entre patógenos y huéspedes y la evolución de enfermedades infecciosas (Bos et al., 2014).

Dawson-Hobbis, Taylor y Stewart (2021) documentaron un caso de TB infantil en la Inglaterra medieval tardía, confirmado mediante análisis osteológicos y amplificación molecular de los elementos *IS6110* y *mtp40*. El ADN recuperado correspondía al linaje 4 (Euro-Americano), caracterizado por una delección de siete pares de bases en el locus *pks15/1*, que afecta la producción de ciertos lípidos patogénicos. La identificación de esta cepa sugiere una amplia diseminación del linaje durante el periodo medieval. Estos resultados fueron soportados por la presencia de lesiones óseas que incluyeron afectación del cráneo, indicando una infección crónica diseminada, posiblemente a través del sistema linfático y sanguíneo, compatible con meningitis tuberculosa. Este hallazgo aporta una visión valiosa sobre la patogénesis de la TB infantil de la época medieval, así como su impacto en la salud y desarrollo de los niños afectados.

En continuidad con el estudio mencionado anteriormente, Jäger et al. (2022) también realizaron un análisis metagenómico en restos de una partera húngara del siglo XVIII, revelando una coinfección con dos sublinajes distintos de MTB: L4.1.2.1/Haarlem y

L4.10/PGG3. Esta infección mixta podría estar relacionada con la inestabilidad social y demográfica de la comunidad de Vác tras la ocupación turca, incendios, la llegada de migrantes de regiones como Alemania, Chequia y Moravia, junto con las condiciones de vida precarias, favorecieron la circulación prolongada de TB. La detección de múltiples cepas en un solo individuo sugiere que la coinfección no es un fenómeno exclusivo de contextos modernos, y evidencia procesos históricos de transmisión compleja y adaptación del patógeno. Los hallazgos de estos estudios no solo enriquecen nuestra comprensión de la epidemiología histórica de la TB, sino que también proporcionan una base para estudios futuros sobre la evolución y control de esta enfermedad.

Biomarcadores lipídicos para la identificación de TB en restos humanos

Además del análisis de aADN, la detección de MTB en contextos arqueológicos ha avanzado mediante el uso de biomarcadores lipídicos específicos de su envoltura celular. Esta estructura, compuesta por una matriz de péptidoglicano-arabinogalactano esterificada con ácidos micólicos y asociada a lípidos “libres”, varía entre especies micobacterianas, lo que permite su uso como marcadores diagnósticos y evolutivos (Lee et al., 2015, 2023; Donoghue, 2016). Los ácidos micólicos, principales componentes de dicha envoltura, son ácidos grasos β -hidroxilados con anillos de ciclopropano, grupos metoxi y cetonas. Se clasifican en formas alfa (>70 %), metoxi y cetomicólicas (10–15 %) (Takayama, Wang y Besra, 2005). Su alta estabilidad química favorece su preservación a largo plazo, convirtiéndolos en herramientas valiosas para el estudio de la TB cuando el ADN está degradado.

A diferencia de las técnicas de amplificación genética, los biomarcadores lipídicos pueden detectarse directamente mediante métodos físico-químicos. Entre estos, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés *High-Performance Liquid Chromatography*), ha sido ampliamente utilizada en contextos arqueológicos. Por ejemplo, en momias del siglo XVIII de Vác, Hungría, se utilizó la HPLC acoplada a ionización por electropulverización térmica en tándem con espectrometría de masas (HPLC-HESI-MS), lo que permitió identificar ácidos micocerosicos específicos del MTBC y confirmar

infecciones tuberculosas en un contexto históricamente documentado (Váradí et al., 2021). Asimismo, Lee et al. (2023) identificaron biomarcadores lipídicos asociados a MTB en restos neandertales de la cueva Subalyuk, lo cual respalda la hipótesis de que la TB ya circulaba en Eurasia antes de la llegada de los humanos modernos. Otro estudio relevante es el de Luna et al. (2020), en el asentamiento neolítico de Atlit-Yam (Israel), donde se combinaron análisis de aADN y biomarcadores lipídicos. La detección de MTB en individuos de hace 9000 años sugiere que la TB pudo haber emergido o proliferado en poblaciones agrícolas densamente asentadas, aportando nuevas perspectivas sobre su evolución y adaptación al ser humano.

Aunque los estudios que aplican biomarcadores lipídicos son menos numerosos que los moleculares, su valor diagnóstico es considerable, especialmente cuando otras técnicas no arrojan resultados concluyentes. Su resistencia a la degradación, su especificidad estructural y su capacidad para evidenciar infecciones antiguas sin requerir ADN intacto los posicionan como herramientas complementarias clave en la reconstrucción de la paleoepidemiología de la TB.

Implicaciones y direcciones futuras

El estudio de la TB en restos óseos antiguos ha sido clave para el desarrollo de la paleopatología, al permitir no solo identificar la expresión esquelética de la enfermedad, sino también reconstruir condiciones de vida, y dinámicas sociales de poblaciones pretéritas. Se destaca la necesidad de enfoques metodológicos integradores que combinen observación morfológica, análisis de aADN y detección de biomarcadores lipídicos. Esta convergencia ha sido crucial para identificar infecciones subclínicas y trazar la evolución del MTBC a lo largo del tiempo (Hershkovitz et al., 2008; Masson et al., 2013; Lee et al., 2015, 2023; Witas et al., 2015; Luna et al., 2020). Para avanzar en esta línea, resulta prioritario mejorar la calidad de las muestras, estandarizar protocolos analíticos y fomentar equipos interdisciplinarios con antropólogos, paleopatólogos, genetistas y bioinformáticos. Además, se sugiere incorporar variables ambientales y socioculturales, como urbanización o domesticación animal, al análisis de la prevalencia histórica, dado su impacto en la transmisión del patógeno.

Líneas emergentes como el análisis de polimorfismos en genes inmunológicos, como el receptor de vitamina D e interleuquinas ofrecen nuevas vías para estudiar patrones históricos de susceptibilidad o resistencia frente al MTBC. Asimismo, las tecnologías metagenómicas han revolucionado el campo al permitir la detección de múltiples patógenos en muestras degradadas, sin requerir hipótesis previas. Su uso facilita la identificación de coinfecciones, la reconstrucción de genomas antiguos y la estimación de tasas evolutivas (Warinner et al., 2017; Maixner et al., 2022). Finalmente, el estudio conjunto de TB con otras enfermedades infecciosas, como la lepra, permite comprender con mayor profundidad las comorbilidades, así como los factores biológicos y sociales que incidieron en la distribución y severidad de la enfermedad en contextos históricos.

Conclusiones

El diagnóstico macroscópico de TB en restos óseos antiguos, aunque útil, resulta limitado debido a la baja especificidad de muchas de sus manifestaciones y a la posibilidad de infecciones subclínicas sin evidencia macroscópica. La revisión demuestra que incluso en casos con lesiones compatibles, es imprescindible complementar con técnicas moleculares y bioquímicas para alcanzar diagnósticos confiables. La PCR dirigida a secuencias como *IS6110* e *IS1081* ha sido fundamental para detectar el MTBC en restos humanos de distintas épocas y regiones. Sin embargo, sus limitaciones, como la contaminación o la detección de micobacterias ambientales, exigen el uso de múltiples marcadores y protocolos estrictos de autenticidad. En contextos con ADN altamente degradado, los biomarcadores lipídicos, como los ácidos micólicos y micocerosicos, han demostrado ser una herramienta diagnóstica robusta por su alta estabilidad y especificidad, incluso cuando las técnicas genéticas no arrojan resultados concluyentes.

Desde una perspectiva metodológica, se concluye que la integración de análisis macroscópico, molecular y lipídico constituye el enfoque más sólido para el estudio de TB antigua. Este modelo aumenta la sensibilidad diagnóstica y facilita la comprensión de la evolución, persistencia y adaptación histórica del MTBC en poblaciones humanas. Se propone avanzar hacia modelos diagnósticos integradores, estandarizar

los protocolos analíticos y fomentar la colaboración interdisciplinaria, con el fin de reconstruir con mayor precisión el impacto histórico de la TB y su papel en la evolución biológica y social de las sociedades del pasado.

Agradecimientos

Agradecimientos a Con Criterio en Salud por su valioso apoyo en la revisión y corrección de estilo, contribuyendo a la calidad y claridad de este trabajo.

Bibliografía

- Andersson L. (2021). Diagnosing Tuberculosis. A critical review of palaeopathological literature on tuberculosis in human skeletal and mummified remains. Master. Lund University. Sweden.
<https://www.lu.se/lup/publication/9053914>
- Arriaza B.T., Salo W., Aufderheide A.C., Holcomb T.A. (1995). Pre-Columbian tuberculosis in Northern Chile: Molecular and skeletal evidence. *Am J Phys Anthropol* 98(1): 37-45. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330980104>
- Baron H., Hummel S., Herrmann B. (1996). Mycobacterium tuberculosis Complex DNA in Ancient Human Bones. *J Archaeol Sci* 23(5): 667-671.
<https://doi.org/10.1006/jasc.1996.0063>
- Bos K.I., Harkins K.M., Herbig A., Coscolla M., Weber N., Comas I., et al. (2014). Pre-Columbian mycobacterial genomes reveal seals as a source of New World human tuberculosis. *Nature* 514(7523): 494-497.
<https://doi.org/10.1038/nature13591>
- Cambier C.J., Falkow S., Ramakrishnan L. (2014). Host Evasion and Exploitation Schemes of Mycobacterium tuberculosis. *Cell* 159(7): 1497-1509.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.024>
- Carøe C., Gopalakrishnan S., Vinner L., Mak S.S.T., Sinding M.H.S., Samaniego J.A., Wales N., Sicheritz-Pontén T., Gilbert M.T.P. (2018). Single-tube library preparation for degraded DNA. *Methods Ecol Evol* 9(2): 410-419.
<https://doi.org/10.1111/2041-210X.12871>
- Dabney J., Meyer M., Paabo, S. (2013). Ancient DNA Damage. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5(7): a012567-a012567.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012567>
- Dangvard Pedersen D. (2016). The presence of tuberculosis in Danish skeletons AD 800 - 1800: from skeletal data to paleoepidemiological analysis. Tesis Doctoral. University of Southern Denmark.

- Dawson-Hobbis H., Taylor G.M., Stewart G.R. (2021). A case of childhood tuberculosis from late mediaeval Somerset, England. *Tuberculosis* 128: 102088. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2021.102088>
- Donoghue H.D. (2016). Paleomicrobiology of Human Tuberculosis. *Microbiol Spectr* 4(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.PoH-0003-2014>
- Donoghue H.D., Marcsik A., Matheson C., Vernon K., Nuorala E., Molto J.E., Greenblatt C.L., Spigelman M. (2005). Co-infection of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae* in human archaeological samples: a possible explanation for the historical decline of leprosy. *Proc R Soc B Biol Sci* 272(1561): 389-394. <https://doi.org/10.1098/rspb.2004.2966>
- Hershkovitz I., Donoghue H.D., Minnikin D.E., Besra G.S., Lee O.Y.-C., Gernaey A.M., et al. (2008). Detection and Molecular Characterization of 9000-Year-Old *Mycobacterium tuberculosis* from a Neolithic Settlement in the Eastern Mediterranean. *PLoS One* 3(10): e3426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003426>
- Holloway K.L., Link K., Rühli F., Henneberg M. (2013). Skeletal Lesions in Human Tuberculosis May Sometimes Heal: An Aid to Palaeopathological Diagnoses. *PLoS One* 8(4): e62798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062798>
- Jaeger L.H., Leles D., dos Santos Lima V., Silva, da Piedade da Silva L., Dias, O., Mayo Iñiguez A. (2012). *Mycobacterium tuberculosis* Complex detection in human remains: tuberculosis spread since the 17th century in Rio de Janeiro, Brazil. *Infect Genet Evol* 12(4): 642-648. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.08.021>
- Jäger H.Y., Maixner F., Pap I., Szikossy I., Pálfi G., Zink A.R. (2022). Metagenomic analysis reveals mixed *Mycobacterium tuberculosis* infection in a 18th century Hungarian midwife. *Tuberculosis* 137: 102181. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2022.102181>
- Lee O.Y.-C., Wu H.H.T., Besra G.S., Rothschild B.M., Spigelman M., Hershkovitz I., Bar-Gal G.K., Donoghue H.D., Minnikin D.E. (2015). Lipid biomarkers provide evolutionary signposts for the oldest known cases of tuberculosis. *Tuberculosis* 95(1): S127-S132. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.013>
- Lee O.Y.-C., Wu H.H.T., Besra G.S., Minnikin D.E., Jaeger H.Y., Maixner F., et al. (2023). Sensitive lipid biomarker detection for tuberculosis in late Neanderthal skeletons from Subalyuk Cave, Hungary. *Tuberculosis* 143: 102420. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2023.102420>
- Lombardi G.P., García Cáceres, U. (2000). Multisystemic tuberculosis in a pre-columbian peruvian mummy: four diagnostic levels, and a paleoepidemiological hypothesis. *Chungará (Arica)*: 32(1). <https://doi.org/10.4067/S0717-73562000000100010>
- Luna L.H., Aranda C.M., Santos A.L., Donoghue H.D., Lee O.Y.-C., Wu H.H.T., et al. (2020). Oldest evidence of tuberculosis in Argentina: A multidisciplinary investigation in an adult male skeleton from Saujil, Tinogasta, Catamarca (905–1030 CE). *Tuberculosis* 125: 101995. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.101995>
- Maixner F., Mitterer C., Jäger H.Y., Sarhan M.S., Valverde G., Lückner S., et al. (2022). Linear polyacrylamide is highly efficient in precipitating and purifying environmental and ancient DNA. *Methods Ecol Evol* 13(3): 653-667. <https://doi.org/10.1111/2041-210X.13772>
- Masson M., Molnár E., Donoghue H.D., Besra G.S., Minnikin D.E., Wu H.H.T., Lee O.Y.-C., Bull I.D., Pálfi G. (2013). Osteological and Biomolecular Evidence of a 7000-Year-Old Case of Hypertrophic Pulmonary Osteopathy Secondary to Tuberculosis from Neolithic Hungary. *PLoS One* 8(10): e78252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078252>
- Masson M., Bereczki Z., Molnár E., Donoghue H.D., Minnikin D.E., Lee O.Y.-C., Wu H.H.T., Besra G.S., Bull I.D., Pálfi G. (2015). 7000 Year-Old tuberculosis cases from Hungary – Osteological and biomolecular evidence. *Tuberculosis* 95: S13-S17. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.007>
- Mays S., Taylor G.M., Legge A.J., Young D.B., Turner-Walker G. (2001). Paleopathological and biomolecular study of tuberculosis in a medieval skeletal collection from England. *Am J Phys Anthropol* 114(4): 298-311. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1042>
- Morris J.A., Harrison L.M., Partridge S.M. (2006). Postmortem bacteriology: a re-evaluation: Table 1. *J Clin Pathol* 59(1): 1-9. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.028183>
- Müller R., Roberts C.A., Brown T.A. (2015). Complications in the study of ancient tuberculosis: non-specificity of IS6110 PCRs. *Sci Technol Archaeol* 1(1): 1-8. <https://doi.org/10.1179/2054892314Y.0000000002>
- Nicklisch N., Maixner F., Ganslmeier R., Friederich S., Dresely V., Meller H., Zink A., Alt K.W. (2012). Rib lesions in skeletons from early neolithic sites in Central Germany: On the trail of tuberculosis at the onset of agriculture. *Am J Phys Anthropol* 149(3): 391-404. <https://doi.org/10.1002/ajpa.22137>
- Ortner D.J. (2003). Infectious Diseases: Tuberculosis and Leprosy. En: D.J. Ortner (Ed.). *Identification of Pathological Conditions in Human Skeletal Remains:*

- 227-271. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-012528628-2/50047-8>
- Palanivel J., Sounderrajan V., Thangam T., Rao S.S., Harshavardhan S., Parthasarathy K. (2023). Latent Tuberculosis: Challenges in Diagnosis and Treatment, Perspectives, and the Crucial Role of Biomarkers. *Curr Microbiol* 80(12): 392. <https://doi.org/10.1007/s00284-023-03491-x>
- Pósa A., Maixner F., Sola C., Bereczki Z., Molnár E., Masson M., et al. (2015). Tuberculosis infection in a late-medieval Hungarian population. *Tuberculosis* 95: S60-S64. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.010>
- Roberts C.A., Bernard M.-C. (2015). Tuberculosis: A biosocial study of admissions to a children's sanatorium (1936–1954) in Stannington, Northumberland, England. *Tuberculosis* 95: S105-S108. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.012>
- Salo W.L., Aufderheide A.C., Buikstra J., Holcomb T.A. (1994). Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. *PNAS* 91(6): 2091-2094. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.6.2091>
- Santos A.L., Roberts C.A. (2001). A picture of tuberculosis in young Portuguese people in the early 20th century: A multidisciplinary study of the skeletal and historical evidence. *Am J Phys Anthropol* 115(1): 38-49. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1054>
- Spekker O., Hunt D.R., Váradi O.A., Berthon W., Molnár E., Pálfi G. (2018). Rare manifestations of spinal tuberculosis in the Robert J. Terry Anatomical Skeletal Collection (National Museum of Natural History, Smithsonian Institution, Washington, DC, USA). *Int J Osteoarchaeol* 28(3): 343-353. <https://doi.org/10.1002/oa.2658>
- Szikossy I., Pálfi G., Molnár E., Karlinger K., Kovács B.K., Korom C., et al. (2015). Two positive tuberculosis cases in the late Nigrovits family, 18th century, Vác, Hungary. *Tuberculosis* 95: S69-S72. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.02.015>
- Takayama K., Wang C., Besra G.S. (2005). Pathway to Synthesis and Processing of Mycolic Acids in *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev* 18(1): 81-101. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.1.81-101.2005>
- Taylor G.M., Goyal M., Legge A.J., Shaw R.J., Young D. (1999). Genotypic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* from medieval human remains. *Microbiol* 145(4): 899-904. <https://doi.org/10.1099/13500872-145-4-899>
- Tsokos M., Püschel K. (2001). Postmortem bacteriology in forensic pathology: diagnostic value and interpretation. *Leg Med* 3(1): 15-22. [https://doi.org/10.1016/S1344-6223\(01\)00002-5](https://doi.org/10.1016/S1344-6223(01)00002-5)
- Váradi O.A., Rakk D., Spekker O., Terhes G., Urbán E., Berthon W., et al. (2021). Verification of tuberculosis infection among Vác mummies (18th century CE, Hungary) based on lipid biomarker profiling with a new HPLC-HESI-MS approach. *Tuberculosis* 126: 102037. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.102037>
- Viswanathan V.K., Subramanian S. (2023). *Pott Disease*. StatPearls Publishing. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Recuperado el 15 de abril de 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538331/>
- Waldron T. (2009). *Palaeopathology*. Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1017/CBO9780511812569>
- Warinner C., Herbig A., Mann A., Fellows Yates J.A., Weiß C.L., Burbano H.A., Orlando L., Krause J. (2017). A Robust Framework for Microbial Archaeology. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 18(1): 321-356. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091416-035526>
- Witas H.W., Donoghue H.D., Kubiak D., Lewandowska M., Gładkowska-Rzeczycka J.J. (2015). Molecular studies on ancient *M. tuberculosis* and *M. leprae*: methods of pathogen and host DNA analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34(9): 1733-1749. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2427-5>
- WHO. (2024). World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. Recuperado el 15 de abril de 2025. <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>
- Zink A.R., Grabner W., Reischl U., Wolf H., Nerlich A.G. (2003a). Molecular study on human tuberculosis in three geographically distinct and time delineated populations from ancient Egypt. *Epidemiol Infect* 130(2): 239-249. <https://doi.org/10.1017/S0950268802008257>
- Zink A.R., Sola C., Reischl U., Grabner W., Rastogi N., Wolf H., Nerlich A.G. (2003b). Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* Complex DNAs from Egyptian Mummies by Spoligotyping. *J Clin Microbiol* 41(1): 359-367. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.1.359-367.2003>
- Zink A.R., Molnár E., Motamedi N., Pálfi G., Marcsik A., Nerlich A.G. (2007). Molecular history of tuberculosis from ancient mummies and skeletons. *Int J Osteoarchaeol* 17(4): 380-391. <https://doi.org/10.1002/oa.909>