

## **Título del podcast: Nuevos desafíos de una enfermedad antigua: la tuberculosis resistente a los medicamentos**

### **Descripción del Sitio Web**

Consumo. La plaga blanca. Escrófula. La tuberculosis (TB) ha sido conocida por muchos nombres a lo largo de los siglos, y esos nombres reflejan cuánto tiempo ha existido y cuán incomprendida ha sido. Ha matado a reyes y generales, dramaturgos y poetas.

La tuberculosis todavía enferma a 10 millones de personas cada año y mata a 1,5 millones, aunque se puede prevenir y tratar fácilmente. Es inusual porque es necesario tratarlo incluso si la persona infectada no presenta ningún síntoma.

Y aunque es una enfermedad antigua, la tuberculosis sigue evolucionando hacia formas nuevas y cada vez más desagradables. Actualmente, la tuberculosis multirresistente (TBMR) infecta a medio millón de personas en todo el mundo cada año, según la Organización Mundial de la Salud. Un tercio de estas infecciones por tuberculosis multirresistente no se detectan, lo que significa que hay decenas de millones de personas que no reciben el tratamiento que necesitan y que pueden infectar a otros.

El Dr. Jeffrey Tornheim ha estado estudiando formas de realizar pruebas a las personas para saber rápida y fácilmente si tienen una forma de infección de tuberculosis resistente a los medicamentos y necesitan medicamentos especiales para tratarla de inmediato. La información rápida puede ayudar a detener la propagación de estas peligrosas formas de infección y puede garantizar que los pacientes y los profesionales de la salud no pierdan tiempo, dinero y medicamentos con tratamientos incorrectos.

En este episodio de One World One Health, el Dr. Tornheim, Profesor Asistente de Medicina y Profesor Asistente de Pediatría en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, así como en la Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins, conversa con la presentadora Maggie Fox sobre por qué es tan difícil combatir la tuberculosis y cómo la genómica puede facilitar un poco esa lucha.

## **Biografía del invitado**

El Dr. Jeff Tornheim, MD, MPH, es miembro de la Red Internacional de Ensayos Clínicos sobre SIDA Materno, Pediátrico y Adolescente y es miembro permanente del Consejo de Relaciones Exteriores.

El Dr. Tornheim se graduó con una licenciatura en Economía y Desarrollo Internacional de la Universidad Brandeis, recibió su título en medicina y salud pública de la Facultad de Medicina Mount Sinai, completó una residencia combinada en Medicina Interna y Pediatría en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale y una beca clínica en Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins.

Antes de completar su educación médica, trabajó en el fortalecimiento de los sistemas de salud para los refugiados que regresaban a Sudán del Sur, estudió la epidemiología de la neumonía y la diarrea en Kenia con el Programa Internacional de Infecciones Emergentes de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), estudió la adherencia a la tuberculosis latente. tratamiento en el Departamento de Salud e Higiene Mental de la Ciudad de Nueva York en la Oficina de Control de la Tuberculosis y fue voluntario en una clínica gratuita en East Harlem. Durante su carrera en salud pública, evaluó el impacto de la política hídrica en las tasas de diarrea pediátrica, así como la epidemiología y el tratamiento de la enfermedad de Chagas en Bolivia a través del Programa Internacional de Becarios Clínicos Fogarty. Su interés en los resultados clínicos para poblaciones desatendidas lo ha llevado a la investigación, la enseñanza y la práctica clínica en Bolivia, India, Kenia, Perú, Ruanda, Sudáfrica, Sudán del Sur, Uganda y Estados Unidos.

Su investigación actual apoyada por el National Institutes of Health explora la aplicación de la secuenciación del genoma completo, las pruebas de nivel de fármaco, los perfiles transcripcionales y metabolómicos y las evaluaciones de biomarcadores para mejorar los resultados de salud en el tratamiento de adultos y niños con tuberculosis resistente a los medicamentos en la India.

## **Transcripción**

### **Maggie Fox**

Hola y bienvenidos a One World One Health, con las últimas ideas para mejorar la salud de nuestro planeta y su gente. Soy Maggie Fox. El planeta Tierra enfrenta problemas como la contaminación, el cambio climático y enfermedades infecciosas nuevas y reemergentes y, al igual que todos nosotros en este planeta, todos están relacionados. Este podcast es presentado por One Health Trust con información breve sobre formas de ayudar.

La tuberculosis, o TB, ha existido desde que existen los seres humanos. Alguna vez se le llamó tisis y mata a más personas cada año que el virus del SIDA, la malaria o infecciones que suenan más dramáticas, como el Ébola. Sólo el COVID ha matado a más personas en los últimos años. Y como cualquier otra infección bacteriana, la tuberculosis puede desarrollar resistencia a los medicamentos utilizados para tratarla.

El Dr. Jeffrey Tornheim, profesor asistente de Medicina, Pediatría y Salud Internacional de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins y de la Facultad de Salud Pública Bloomberg, está estudiando formas de predecir mejor quién ha sido infectado con una de estas superbacterias de la tuberculosis. Jeff, muchas gracias por acompañarnos.

### **Jeffrey Tornheim**

Realmente feliz de estar aquí. Gracias.

### **Maggie Fox**

En primer lugar, ¿puede darnos una breve descripción de qué es la tuberculosis y cuánto tiempo lleva existiendo?

## **Jeffrey Tornheim**

La tuberculosis, o TB, es una infección bacteriana. Es causada por una bacteria llamada *Mycobacterium tuberculosis*, que a veces me gusta describirla como algo a medio camino entre las bacterias y los hongos normales. Simplemente porque crece tan lentamente, le gusta afianzarse y se vuelve un poco pegajoso.

Es una infección bacteriana que se transmite entre personas que comparten el mismo espacio aéreo. Se inhala a través de los pulmones, se puede espirar o exhalar cuando alguien tose, canta, habla muy alto o grita: muchas de las mismas cosas con las que todos nos hemos familiarizado debido al COVID u otras enfermedades transmitidas por el aire. Infecta a las personas en los pulmones y puede ingresar a través de los pulmones y propagarse a otras partes del cuerpo. La mayoría de las personas pueden controlar esa fase inicial de la infección, su cuerpo encuentra una manera de mantenerla a raya en un sitio en particular; a eso lo llamamos latente.

TB, o infección por tuberculosis, es el término hacia el que se dirige la gente. Y eso es aproximadamente una cuarta parte de la población del mundo. Ese es un fenómeno muy común, muy común.

Esta bacteria ha existido entre nosotros durante milenios. Hay pruebas de ello en momias, en Egipto y en otros lugares. Hay cepas y linajes que se encuentran en todo el mundo dondequiera que tengamos civilización humana. La mayoría de las personas la controlan, como mencioné, pero alrededor del 10 por ciento de las personas que han estado expuestas a la tuberculosis en algún momento de su vida desarrollarán una infección de tuberculosis activa, una enfermedad que las afecta. Tienen síntomas, tos, fiebre, pérdida de peso involuntaria, sudores nocturnos o, si es en alguna otra parte del cuerpo, problemas allí como meningitis, y eso es alrededor de 10,6 millones de personas por año.

Esto antes de que el COVID fuera la principal enfermedad infecciosa que mata en el mundo. El COVID tuvo su momento de asumir el papel de la tuberculosis, pero esperamos que la tuberculosis regrese a lo grande una vez que el COVID

comience a disminuir un poco. Como mencioné, 10,6 millones de casos globales, 1,6 millones de muertes globales y poco menos de medio millón o 450.000 casos de tuberculosis multirresistente, por lo que es un problema importante para la población mundial.

### **Maggie Fox**

Entonces lo que estás describiendo es una infección bacteriana. Creo que a veces la tuberculosis es causada por lo que se llama un bacilo y creo que la gente se confunde, pero se trata con antibióticos, ¿no?

### **Jeffrey Tornheim**

Sí, entonces es un bacilo, tiene forma de bastón y a menudo se lo conoce como bacilo ácido-alcohol resistente o BAAR debido a las características específicas de esta bacteria, lo bien que se elevó y lo difícil que puede ser observarlo usando pruebas normales como tinción normal bajo un microscopio, pero es una enfermedad bacteriana que se propaga a través del aire. Solía llamarse tisis, si la gente ha escuchado ese término, y hubo un largo período en el que era una situación muy romántica, tipo Moulin Rouge dentro de los poetas románticos, pero hoy en día, generalmente no es así como pensamos.

### **Maggie Fox**

Entonces, la tuberculosis multirresistente, la tuberculosis MDR: ¿qué es?, ¿cómo se desarrolló?, ¿quién dijo que es una amenaza?

### **Jeffrey Tornheim**

Como la mayoría de las infecciones bacterianas, tenemos una idea de cómo crecen las bacterias, cómo viven y qué medicamentos pueden matarlas. Para la tuberculosis, disponemos de tratamientos buenos y eficaces tanto para la infección como para la enfermedad de tuberculosis. Alrededor del 86 por ciento

de las personas en todo el mundo reciben un tratamiento eficaz con una combinación de nuestros medicamentos de primera línea.

Generalmente utilizamos cuatro medicamentos al mismo tiempo para prevenir la resistencia y elegimos nuestros medicamentos de primera línea en función de la mejor combinación que maximiza el beneficio del tratamiento y minimiza la toxicidad o minimiza los efectos secundarios del tratamiento. Para la tuberculosis normal o la tuberculosis sensible a los medicamentos, son cuatro medicamentos durante aproximadamente seis meses para la mayoría de las formas y los tratamientos más nuevos pueden proporcionar eso en cuatro meses y aun así lograr tasas similares.

La tuberculosis resistente a los medicamentos ocurre cuando sucede algo y perdemos la capacidad de utilizar esos medicamentos y principalmente el medicamento que analizamos, que es para el que tenemos una prueba rápida, es un medicamento llamado rifampicina. Ese es uno de los dos medicamentos principales que se usan para tratar la tuberculosis. Y el segundo que es más efectivo, y es la isoniazida, la combinación de resistencia a esas dos cosas se conoce como tuberculosis multirresistente o tuberculosis MDR. Y después de que eso ocurre, hay una especie de cascada de resistencia que puede ocurrir cuando las personas tienen cierta resistencia a los medicamentos y reciben la combinación de terapia menos efectiva; con el tiempo pueden caer más fichas de dominó. Y podemos terminar con una resistencia a los medicamentos más extensa con un sistema de clasificación real que se refiera a la tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos como un fenómeno común.

Tenemos suerte en la tuberculosis porque esta resistencia no se da con medicamentos que generalmente se comparten para otras enfermedades. Pero debido a la gran carga mundial de enfermedades, eso significa un gran número de personas, como mencioné, poco menos de medio millón de personas al año, alrededor de 450.000 al año, con rifampicina o resistencia a múltiples fármacos. Esto puede ocurrir porque las personas toman los medicamentos de manera inconsistente o reciben las dosis incorrectas o los toman de manera incorrecta, o debido al acceso limitado a las pruebas, terminan teniendo tuberculosis resistente

a los medicamentos que no se reconoce cuando comienzan la terapia. Entonces obtienen medicamentos que no son efectivos, con menos apoyo para prevenir resistencias futuras, y luego desarrollan resistencia.

Esa resistencia se codifica en el ADN del bacilo de la tuberculosis y luego permanece permanentemente. De modo que esa cepa aisladora es una cepa resistente en un individuo en particular. Entonces, si me contagias la tuberculosis y yo estoy infectado con tuberculosis resistente, entonces, sólo por mala suerte, comienzas con una cepa de tuberculosis resistente a los medicamentos. Y ese es, de hecho, el caso de la mayoría de las tuberculosis resistentes a los medicamentos en muchas partes del mundo.

### **Maggie Fox**

¿Por qué la gente tiene que seguir recibiendo tratamiento contra la tuberculosis durante tanto tiempo?

### **Jeffrey Tornheim**

La tuberculosis es una bacteria engañosa. Es un bacilo de crecimiento muy lento. Entonces, cuando crece, por ejemplo, en cultivo, si estuviera buscando una infección del torrente sanguíneo o una UTI, generalmente recolectaría mi muestra, la llevaría al laboratorio y esperaría hasta cinco días. Y si no creciera en cinco días, diría que genial, eso no es lo que te pasa, no está creciendo nada. Para la tuberculosis, esto puede ser de hasta 10 semanas, según el mecanismo de cultivo. Simplemente crece tan lentamente que hay que esperar mucho. Y eso nos coloca en una posición en la que, para erradicar eficazmente las bacterias de su cuerpo, hay que esperar ese largo período de tiempo para que estas bacterias se despierten, se vuelvan metabólicamente activas y luego sean susceptibles a la terapia.

Tienen muchas maneras de mantenerse energéticamente, lo que puede llevar tiempo hasta que los medicamentos sean efectivos contra ellos. Por lo tanto,

debe mantener el medicamento el tiempo suficiente para matar todas las bacterias a medida que se despiertan y están listas para ser eliminadas.

### **Maggie Fox**

Y esto probablemente ayude a explicar por qué a las personas a menudo no les gusta tener que someterse a un tratamiento para la tuberculosis.

### **Jeffrey Tornheim**

Bueno, como es una enfermedad tan lenta y lleva tanto tiempo tratarla, muchos de nosotros estamos ocupados y tenemos muchas otras cosas de qué preocuparnos en nuestras vidas. Hacer algo constantemente todos los días es difícil, incluso si es algo que quieres hacer y reconoces su importancia. Debería ir más seguido al gimnasio, pero no hago ejercicio todos los días. Debido a que el tratamiento es tan largo, muchas personas aceptan las primeras partes de la terapia durante las primeras semanas. Y luego, cuando empiezan a sentirse mejor, empiezan a tener un poco más de energía y a sentirse nuevamente en sí mismos, pero aún les quedan muchos meses. No siempre tiene el mismo objetivo que la prioridad y la misma importancia para asegurarse de que eso suceda.

Para la tuberculosis resistente a los medicamentos, como mencioné, el tratamiento tiene efectos secundarios bastante graves. Estos no son nuestros medicamentos de primera elección. Los medicamentos de primera elección son los más eficaces y los menos tóxicos. Pero a medida que se agotan los medicamentos de primera línea, se recurre a más opciones de segunda o tercera línea que tienen más efectos secundarios. Y cuanto más duele tu medicamento, menos ganas tienes de tomarlo.

### **Maggie Fox**

¿Puede decirnos cuáles son algunos de esos efectos secundarios?

### **Jeffrey Tornheim**

Entonces depende de la clase de medicamento. Para muchos de nuestros medicamentos de primera línea, nos concentramos más en asegurarnos de que el hígado esté bien. Algunas personas experimentan dolores en las articulaciones, otras experimentan algunos problemas de visión. Cuando analizamos estos medicamentos más tóxicos, a menudo terminamos encontrando personas que tienen más problemas, ya sea por perder la audición, cuando usábamos con más frecuencia medicamentos inyectables contra la tuberculosis que dañan tanto la audición como los riñones. Entonces las personas tendrían lesiones renales o pérdida de parte de su audición. Algunos de los medicamentos más nuevos que han sido renovados para la tuberculosis tienen más daño a los nervios como parte de sus problemas. Por lo tanto, las personas tendrán sensaciones dolorosas, de ardor u hormigueo en las manos o los pies, o de manera similar pueden sufrir lesiones nerviosas en los ojos.

### **Maggie Fox**

Por eso me imagino que, si las personas son reacias a tomar estos regímenes farmacológicos durante el tiempo suficiente para curarse, eso también puede ayudar a impulsar la evolución de estas bacterias resistentes.

### **Jeffrey Tornheim**

Eso es cierto. Y quiero subrayar que, si bien anteriormente teníamos una proporción mucho mayor de desarrollo de resistencia a los medicamentos para la tuberculosis ocurriendo debido a desafíos, asegurarnos de que las personas tomaran todos los medicamentos a lo largo del camino, muchos más casos de tuberculosis resistente a los medicamentos que la gente ha contraído en los últimos años a través de estudios epidemiológicos más recientes es encontrar que las personas simplemente se están infectando con esa cepa que tiene el cambio permanente en el ADN que indica resistencia a los medicamentos.

### **Maggie Fox**

Esto es algo en lo que estás trabajando, ¿verdad? Pruebas para saber de inmediato si estás infectado con una de estas cepas resistentes o no.

## **Jeffrey Tornheim**

Así es. Así que he sido muy afortunado de encontrar grandes mentores y colegas que son expertos mundiales en pruebas de tuberculosis y en tratamiento de la tuberculosis, especialmente en aquellas situaciones de tuberculosis resistente a los medicamentos. Entonces, lo que hemos hecho es una combinación de epidemiología de cohortes y desarrollo de pruebas de diagnóstico donde generamos estos estudios de cohortes. Trabajamos juntos para formar cohortes de personas que acuden a clínicas y reciben tratamiento por tuberculosis resistente a los medicamentos, y les pedimos que nos permitan realizar un seguimiento de las cosas que les sucedieron durante la terapia de atención estándar. ¿Qué drogas están recibiendo? ¿Qué efectos secundarios tienen? ¿Cómo cambia eso sus experiencias subjetivas y objetivas de la enfermedad? Y luego ver si hay diferentes factores de su tratamiento o diagnóstico que impacten sus buenos resultados, sus beneficios o sus malos resultados debido a sus efectos secundarios.

Además de esas cohortes, hemos recopilado muestras adicionales donde podemos realizar evaluaciones iniciales con herramientas de diagnóstico más nuevas, como el uso de la secuenciación del genoma completo o la secuenciación específica de próxima generación de los genes y las bacterias al inicio del tratamiento para identificar el fármaco. resistencia, u observar otros marcadores de respuesta al tratamiento. Eso incluye observar cómo se expresan los genes de las personas durante el curso de su terapia. Eso incluye observar los niveles del medicamento para ver cómo se mueve el medicamento a través de su cuerpo, si parece que va a ser a un nivel efectivo al combinar la experiencia de las personas a lo largo del tiempo con el conocimiento que obtenemos de estas nuevas herramientas de diagnóstico, así como utilizar la presencia de marcadores de resistencia en el genoma de las bacterias para predecir cuánta droga creemos que alguien necesitará. Podemos tener una idea de cómo conseguir que alguien reciba

la cantidad adecuada de tratamiento con los medicamentos adecuados lo antes posible sin someterlo a medicamentos que no necesita y que podrían estarle haciendo daño.

### **Maggie Fox**

Y si puedes evaluar a las personas más rápidamente, ¿en qué ayuda eso?

### **Jeffrey Tornheim**

Creo que otro espacio que es realmente emocionante para mí es la idea de que podemos avanzar hacia la implementación de algunos de estos diagnósticos más nuevos para permitir un enfoque de medicina más personalizado. Una cosa en la que hemos estado trabajando ha sido el desarrollo de pruebas moleculares rápidas, pruebas más rápidas para observar estos marcadores de resistencia durante los últimos años que se pueden usar en la primera semana de tratamiento sin esperar a que la bacteria de la tuberculosis crezca tan lentamente. Una vez que se identifican esos marcadores, podemos tener una idea de qué tan resistente es su infección bacteriana particular a un medicamento determinado y podemos tomar una decisión anticipada sobre si debe o no recibir ese régimen o si debe ajustar su dosis de una manera particular.

Luego podemos utilizar pruebas de confirmación para asegurarnos de que lo llevamos al lugar correcto de una vez. Y creo que esta combinación de nuevas herramientas con nuevos medicamentos hará que la terapia sea un poco más efectiva para las personas que avanzan y un poco más aceptable para superarlo. Este es un momento realmente emocionante para que una enfermedad tan antigua pueda aprovechar nuevos tratamientos y nuevos diagnósticos. La disponibilidad de una prueba realmente afecta la rapidez con la que se identifica una enfermedad y la rapidez con la que alguien recibe tratamiento.

Durante los últimos 15 a 20 años, se han desarrollado muchas pruebas de ácido nucleico basadas en carbono, siendo la más común la Xpert MTB/RIF o la Xpert Ultra, que es la prueba de última generación, y son rápidas. pruebas que se han

reutilizado en gran medida para el COVID, pero que en una hora se puede identificar la presencia de tuberculosis en el esputo de alguien sin esperar a que crezca, así como los marcadores de resistencia a la rifampicina, uno de los principales medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis. Implementarlo y desplegarlo en todo el mundo como herramienta de detección se ha asociado con un aumento dramático en la identificación de tuberculosis resistente a los medicamentos, pero también se ha asociado con una gran oportunidad de poder hacer que las personas reciban terapia de inmediato.

Pruebas rápidas como esa, que se pueden implementar con tanta rapidez, realmente marcarán una gran diferencia en términos de control de enfermedades y, una vez más, nos permitirán a todos volver a nuestras vidas.

**Maggie Fox**

Jeff, muchas gracias por acompañarnos.

**Jeffrey Tornheim**

Absolutamente. Gracias chicos.

**Maggie Fox**

Si le gustó este podcast, presentado por One Health Trust, compártalo por correo electrónico, LinkedIn o su plataforma de redes sociales favorita y díganos qué más le gustaría escuchar en [owoh@onehealthtrust.org](mailto:owoh@onehealthtrust.org). Gracias por su atención.