

# Enfermedades de la pobreza, enfermedades tropicales desatendidas

**Jorge Alvar y Bernard Pécoul**

Recibido 15.04.2014 - Aceptado 04.06.2014

## Resumen / Résumé / Abstract

Las enfermedades tropicales desatendidas (ETDs) se caracterizan por su altísima incidencia en países de renta baja haciendo bueno el nefasto ciclo *pobreza-enfermedad-pobreza*. Las ETDs son ajenas al mundo occidental por lo que no son consideradas prioritarias, pero tampoco lo son para los gobiernos de los países endémicos al afectar a las poblaciones rurales sin voz política. Los escasos beneficios que proporcionan los medicamentos para estas enfermedades las hacen poco atractivas para la investigación farmacéutica. El esfuerzo hecho para sensibilizar los distintos sectores sociales públicos y privados ha cambiado la percepción general sobre estas enfermedades. La puesta en marcha de alianzas público-privadas ha permitido resultados muy significativos en los programas de control para prevenir un buen grupo de ETDs mediante la administración a gran escala de medicamentos orales. Otro grupo, con medicamentos poco eficaces y tóxicos, obliga a realizar programas de control selectivos y una buena dosis de investigación preclínica. Para ello se han creado alianzas público-privadas para el desarrollo de medicamentos (PDPs). La iniciativa de Medicamentos para Enfermedades Desatendidas (DNDi) ha sido capaz de desarrollar 6 nuevos medicamentos en seis años a un coste mucho menor que el convencional de la industria farmacéutica. El liderazgo de la OMS y el compromiso colectivo asumido en la Declaración de Londres de 2012 han llevado a un plan ambicioso para erradicar, eliminar o controlar 10 ETDs antes de 2020.

Les maladies tropicales négligées (MTNs) sont caractérisées par leur forte incidence dans les pays à faible niveau de revenu confirmant ainsi le cycle infernal pauvreté-maladie-pauvreté. Les MTNs sont aussi étrangères au monde occidental ce qui les situe hors de leurs priorités. Pour les gouvernements des pays endémiques, elles ne sont pas non plus prioritaires car se sont les populations rurales sans voix politique les plus affectées. Les maigres bénéfices obtenus par les médicaments de ces maladies rendent peu attrayant le secteur pour la recherche pharmaceutique. Cependant, les efforts visant à sensibiliser les différents secteurs sociaux publics et privés ont changé la perception générale sur ces maladies. La mise en œuvre de partenariats public-privé a permis des résultats très significatifs dans les programmes de contrôle pour prévenir un bon nombre de MTNs grâce à l'administration à grande échelle de médicaments par voie orale. D'autres MTNs sont traitées

avec des médicaments inefficaces et toxiques forçant à faire des programmes de contrôle sélectif et une bonne dose de recherche préclinique. Pour ce faire, des partenariats public-privé pour le développement de médicaments (PPP) ont été créés. L'initiative de Médicaments pour des Maladies Négligées (DNDi) a pu mettre au point 6 nouveaux médicaments, dans six ans, à un coût beaucoup plus faible que celui de la pharmacie classique. Le leadership de l'OMS et l'engagement collectif pris dans la Déclaration de Londres de 2012 ont conduit à un plan ambitieux visant à éradiquer, éliminer ou contrôler 10 MTNs avant de 2020.

Neglected Tropical Diseases (NTDs) are characterized by their high incidence in low-income countries, thus maintaining the disastrous poverty-disease-poverty circle. The NTDs are mostly unknown to the western world and so they are not considered a priority, but neither are they to the governments of endemic countries, since they only affect rural population with no political influence. The drugs for these diseases provide very low economic profits so they are not appealing to pharmaceutical investigation. The effort made to raise public and private awareness has changed the perception of these diseases. The launch of public-private alliances and projects has allowed the improvement in control programs to prevent some NTDs by administering oral drugs on a large scale. Another group of NTDs, with ineffectual and toxic medication, requires selective control programs and a great deal of preclinical investigation. For that, public-private alliances have been created to develop drugs (PDPs). The Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) has been able to develop six new drugs at a much lower cost than the usual at the pharmaceutical industry. The leadership of WHO and the collective commitment assumed in the London Declaration of 2012 have led to an ambitious plan to eradicate, eliminate or control ten NTDs before 2020.

## Palabras clave / Mots-clé / Key Words

Enfermedades desatendidas, tercer mundo, investigación preclínica

Les maladies négligées, Tiers Monde, la recherche préclinique

Neglected Diseases, Third world, Preclinical investigation.

*“Ella nos suplicaba perdón a nosotros, a su hijo, a Alá ... y mientras se recostaba en la cama, cerraba los ojos y comenzaba a gemir. Cuando tratábamos de sujetarla sentada me dijo ‘madre, me estoy muriendo, me estoy muriendo’. Se derrumbó en mi regazo. Le pusimos agua en la cara y rezamos Doa Durud \*...”<sup>1</sup>*

En el mismo lugar y simultáneamente, la región de Fulbaria en Bangladesh, Musauddin, de 12 años, tiene fiebre desde hace tres meses, come poco, ha perdido peso y presenta un abdomen voluminoso. Probablemente es kala-azar porque en su pueblecito lo ha tenido el 6% de la población en los últimos tres años, de hecho su madre murió por esta enfermedad. Es una patología muy conocida por todos ellos pues en el 20% de las viviendas ha habido algún caso. El tratamiento cuesta unos 50 euros pero la renta per capita mensual son nueve. Ya vendieron la vaca y será difícil conseguir un préstamo para pagar el tratamiento: la probabilidad de haber vendido los animales o tierras es tres veces superior en las casas donde ha habido algún caso de kala-azar.<sup>2</sup> A pesar de todo, quizás tenga más suerte que su madre pues la mortalidad de esta enfermedad es del 6% en los varones, mientras que pasa al 19% en las mujeres quienes retardan la visita al médico por sus quehaceres domésticos o hasta que el marido puede acompañarlas.<sup>3</sup>

La Comisión de Macroeconomía y Salud fue establecida por el Banco Mundial y la OMS para analizar los factores que podrían impedir la consecución de los Objetivos del Milenio recién proclamados por Naciones Unidas en el año 2000 para reducir la pobreza en un 50% antes de finalizar 2015. Esa Comisión identificó tres categorías de enfermedades: las que afectaban al mundo occidental y por consiguiente en ellas se invertía en I+D; las tres grandes enfermedades devastadoras del mundo en desarrollo, malaria, tuberculosis y sida; y por fin un grupo de enfermedades por exclusión, íntimamente ligado a la pobreza: las enfermedades desatendidas, olvidadas o *enfermedades tropicales desatendidas (ETDs)*.

**El rescate del olvido de las tres grandes.** El G8 reunido en Okinawa en 2000 y luego la cumbre de la Unión de Estados Africanos en Abuja en el 2001 habían proclamado la necesidad de constituir el Fondo Global para recabar recursos para I+D y reducir el impacto de la tuberculosis,

malaria y sida. Finalmente, el Fondo Global se creó en 2002 como una alianza entre gobiernos, sociedad civil y el sector privado para combatir las tres grandes asesinas.<sup>4</sup> Se sucedieron las contribuciones al Fondo y surgieron grandes iniciativas multilaterales para reforzar la lucha contra la malaria (*Roll Back Malaria*), sida (“3 by 5”) y tuberculosis (*Stop Tb*), así como las de la presidencia de Estados Unidos: *President’s Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR)* y *President’s Malaria Initiative (PMI)*. Tan sólo en 5 años los resultados ya eran incontrovertibles y el objetivo de rescatarlas del olvido se estaba consiguiendo.<sup>5</sup> Tanto que, sin proponérselo, levantaron voces señalando haber creado distorsiones en los sistemas de salud de los países al restar capacidad de financiamiento a las otras enfermedades ligadas a la pobreza.<sup>6</sup>

**Las enfermedades tropicales desatendidas.** Se reconocen cinco áreas bioclimáticas: glacial, templada, cálida, árida y tropical, agrupándose en las tres últimas la gran mayoría de las enfermedades tropicales. De ahí su nombre. Estas enfermedades son, básicamente, de tres tipos: infecciosas y nutricionales, y muy lejos, genéticas. Por ETDs casi siempre se entiende el grupo de las infecciosas. Las ETDs están causadas por patógenos variados como virus, bacterias, hongos, protozoos o helmintos y suelen tener

\* *Doa Durud*, versículos religiosos de petición de bendiciones al Profeta Mahoma

<sup>1</sup> Rahman KM, Olsen A, Harley D, Butler CD, Mondal D, Luby SP, Sleigh AC. Kala-azar in Pregnancy in Mymensingh, Bangladesh: A Social Autopsy. PLOS Neglected Tropical Diseases, 2014, Volume 8 | Issue 5 | e2710.

<sup>2</sup> Anoop Sharma D, Bern C, Varghese B, Chowdhury R, Haque R, Ali M, Amann J, Ahluwalia IB, Wagatsuma Y, Breiman RF, Maguire JH, McFarland DA. The economic impact of visceral leishmaniasis on households in Bangladesh. Trop Med Int Health. 2006 May;11(5):757-64.

<sup>3</sup> Ahluwalia IB, Bern C, Wagatsuma Y, Costa C, Chowdhury R, Ali M, Amann J, Haque R, Breiman R, Maguire JH. Visceral leishmaniasis: consequences to women in a Bangladeshi community. J Womens Health (Larchmt). 2004 May;13(4):360-4

<sup>4</sup> The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria (2008). How the fund works (<http://www.theglobalfund.org/en/about/how/>)

<sup>5</sup> McCarthy M (2007) The Global Fund: 5 years on. Lancet 370: 307-308

<sup>6</sup> Shiffman J (2006). HIV/AIDS and the rest of the global health agenda. Bull World Health Organ 84:923

ciclos epidemiológicos complejos en los que participan hospedadores intermediarios, generalmente insectos o caracoles, que actúan como vectores en nichos ecológicos específicos, en contextos geográficos peculiares definidos por circunstancias climáticas y medioambientales. El hecho de que los insectos y caracoles vectores no se encuentren en nuestro ambiente hace que estas enfermedades resulten ajenas al mundo occidental, no se perciben como un peligro y por tanto no se les presta atención en los medios de comunicación no llegando al gran público y, consecuentemente, no se abren hueco entre los intereses de los grandes donantes.

Se da la circunstancia, además, de que en las zonas tropicales y áridas se concentran los 123 países más pobres del planeta, por lo que no es fácil desligar los conceptos de pobreza y enfermedad, aunque algunas patologías de enorme importancia para los trópicos no se encuadren necesariamente entre las “enfermedades tropicales desatendidas”, como la tuberculosis, el sida, las infecciones respiratorias agudas, las diarreas o hepatitis. Estas enfermedades “no tropicales” –que se encuadran en los otros dos grupos identificados por la Comisión de Macroeconomía y Salud– inciden también en el mundo desarrollado por lo que se les ha dedicado enormes esfuerzos en investigación lo que hace que para casi todas ellas existan métodos diagnósticos muy depurados, medicamentos útiles y/o vacunas eficaces. Otro asunto es que en muchos casos esas herramientas sean inaccesibles por sus precios, como el recién tratamiento desarrollado para la hepatitis C que cuesta 80.000 dólares por enfermo y sin él, un alto porcentaje evolucionará hacia un cáncer hepático; se calcula que unos 350.000 pacientes fallecen cada año por este motivo.<sup>7</sup>

Pongamos algunas cifras a las ETDs: unos 1.500 millones de personas sufren alguna de estas patologías de los que se calcula que hay 200 millones de casos de esquistosomiasis, muchos de ellos asociados al cáncer de vejiga; 120 millones padecen filariasis linfática de los que 40 están discapacitados por elefantiasis; otros 40 millones padecen amebiasis; 18 millones tienen oncocercosis, con un alto porcentaje que desarrollará ceguera; en Iberoamérica hay 16 millones de personas afectadas por la enfermedad de Chagas con daño cardíaco irreversible a largo plazo; otros 10 millones sufren leishmaniasis visceral o cutánea en este momento y cada 30 segundos hay un caso nuevo de

leishmaniasis cutánea; sólo en Costa de Marfil hay 15.000 casos de úlcera de Buruli; y un interminable etcétera. La mortalidad que causan las ETDs se sitúa por encima del medio millón de muertes anuales, lo que supone un 20% del total de muertes causadas por las enfermedades infecciosas.<sup>8</sup>

Las ETDs imponen una pesada carga económica en términos de pérdida de productividad e impiden el desarrollo socioeconómico de las siguientes generaciones. Desde el punto de vista individual, los grupos más vulnerables son los niños, las mujeres y las poblaciones desplazadas, a menudo por guerras.<sup>9</sup> Los enfermos requieren cuidados costosos y prolongados, y muchas enfermedades conllevan discapacidad permanente, con frecuencia desde la juventud; en la enfermedad del sueño tratada tardíamente es común el retraso mental. Algunas se asocian a un gran estigma y los enfermos se autoexcluyen de la vida social.<sup>10</sup> Pero las enfermedades olvidadas son olvidadas en tanto que afectan a las poblaciones más desfavorecidas. En un análisis de la ayuda oficial para el desarrollo (ODA) con la que los gobiernos contribuyen a paliar la brecha entre el norte y el sur, se ha estimado que solamente el 0,6% se destina a las ETDs mientras que al HIV/Sida es el 36,6%, a la malaria el 3,6% y a la tuberculosis el 2,2%.<sup>11</sup> Lo paradójico es que muchas de estas ETDs se pueden controlar o tratar pero sencillamente no hay posibilidad de acceder al medicamento a no ser que la familia lo venda todo, como en el caso real de Musauddin. Donde hay pobreza

<sup>7</sup> Ford N, Singh K, Cooke GS, Mills EJ, von Schoen-Angerer T, Kamarulzaman A, du Cros P. Expanding access to treatment for hepatitis C in resource-limited settings: lessons from HIV/AIDS. *Clin Infect Dis*. 2012 May;54(10):1465-72. doi: 10.1093/cid/cis227

<sup>8</sup> Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Ottesen E, Sachs ES, Sachs JD. Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, malaria. *PLoS Med* 2006; 3(5):e102

<sup>9</sup> Aagaard-Hansen J, Nombela N, Alvar J. Population movement: a key factor in the epidemiology of neglected tropical diseases. *Trop Med Int Health*. 2010 Nov;15(11):1281-8

<sup>10</sup> Moya L & Alvar J. Stigmatizing neglected tropical diseases: a systematic review. *Social Medicine* 2010, 5 (4): 218-227

<sup>11</sup> Liese BH & Schubert L. Official development assistance for health – how neglected are neglected tropical diseases? An analysis of health financing. *Int Health* 2009; 1:141-147

hay enfermedad y el círculo vicioso pobreza-enfermedad-pobreza se perpetúa.<sup>12,13</sup>

Varias han sido las fórmulas ensayadas para traer a la primera plana las ETDs, unas veces tratando de asociarlas al Fondo Global por la co-morbilidad que las une ampliando las competencias del Fondo<sup>14</sup>, sin éxito, y otras intentando crear un Fondo propio de ETDs.<sup>15</sup> Para ello, la OMS convocó el *First WHO Global Partner's Meeting on Neglected Tropical Diseases* (2007) reuniendo científicos, políticos, ministros, ONGs y los sectores público y privado. Desde entonces han surgido iniciativas inconexas, como contribuciones voluntarias de cierto significado entre las que destaca la del presidente Bush en 2008 comprometiéndose 350 millones de dólares para el control de un grupo de seis helmintiasis en África reforzando así la capacidad de USAID, o la contribución de la Fundación Bill y Melinda Gates (BMGF) con más de 100 millones de dólares entregados a varias organizaciones, o los 50 millones de libras del gobierno británico, en estos dos casos también para combatir helmintiasis. El Fondo Global para NTDs sigue sin crearse.

La lista inicial de la OMS reunía arbitrariamente 13 ETDs, ahora son 17 y la lista se irá ampliando progresivamente.<sup>16,17</sup> Ya se ha indicado que unos 1.500 millones de personas padecen alguna ETD, lo que implica una alta *carga de enfermedad*. Algunas estimaciones sugieren que este grupo de enfermedades supone anualmente 56,6 millones de años de vida saludable perdidos por discapacidad (AVADs o DALYs en sus siglas en inglés) una cifra parecida a la que tienen cada una de las tres grandes: malaria (46,5M), tuberculosis (34,7M) y sida (84,5M)<sup>18</sup> y, sin embargo, al no ser rentables para la industria farmacéutica, no se invierte en ellas en I+D proporcionalmente a la importancia que tienen: es la llamada brecha del 10:90 por la que sólo el 10% de los recursos globales de I+D se invierte en las enfermedades que afectan al 90% de la población.<sup>19,20</sup> De hecho, la gran mayoría de los fármacos que se utilizan para su control o tratamiento proviene del mundo veterinario, mucho más dinámico.

**Las alianzas público-privadas (PPP) para el control. La administración a gran escala de medicamentos preventivos.** Coincidiendo con la decepción causada por el fracaso de las campañas de control vectorial con insectici-

das, la gran esperanza durante las décadas de los 50 a los 70, Merck & Co. había descubierto que la ivermectina, un medicamento desarrollado para uso en ganadería, era muy eficaz, seguro y barato para la protección de la oncocercosis o ceguera de los ríos. Sus beneficios en veterinaria permitían una donación a gran escala para uso humano. La donación de ivermectina se podía erigir en la bandera común en la lucha contra las enfermedades de la pobreza y, así, la OMS con el Banco Mundial, el PNUD y otros socios, lanzaron el Programa de Control de la Oncocercosis en África occidental en 1974 mientras que Merck se comprometía a donarla hasta la erradicación de la enfermedad. Su administración semestral durante un periodo de 10 a 20 años en una zona determinada podía lograr interrumpir la transmisión.<sup>21</sup> Fue el primer programa de naturaleza mixta creado para combatir una enfermedad y, todavía ahora, se considera un prototipo para las asociaciones público-privadas (PPP, en sus siglas en inglés) con la industria farmacéutica.<sup>22</sup> La experiencia ha demostrado que este acercamiento del mundo industrial a la salud pública otorga a

<sup>12</sup> Hotez P, Ottesen E, Fenwick A, Molyneux D. The neglected tropical diseases: the ancient afflictions of stigma and poverty and the prospects for their control and elimination. *Adv Exp Med Biol.* 2006; 582:23-33

<sup>13</sup> Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol.* 2006 Dec; 22(12): 552-7

<sup>14</sup> Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, Savioli L. Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med.* 2007 Sep 6; 357(10): 1018-27

<sup>15</sup> WHO (2008). *First global partner's meeting on neglected tropical diseases* ([http://www.who.int/mediacentre/events/2007/neglected\\_tropical\\_diseases/en/](http://www.who.int/mediacentre/events/2007/neglected_tropical_diseases/en/))

<sup>16</sup> WHO. *Neglected tropical diseases covered by NTD Department.* [http://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en](http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en)

<sup>17</sup> Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, Savioli L. Control of Neglected Tropical Diseases. *New Engl J Medicine.* 2007; 357:1018-27

<sup>18</sup> Molyneux DH, Hotez PJ, Fenwick A. "Rapid-impact interventions": how a policy of integrated control for Africa's neglected tropical diseases could benefit the poor. *PLoS Med.* 2005 Nov; 2(11): e336.

<sup>19</sup> Ad Hoc Committee on Health Research Relating to Future Intervention Options (1996) Investing in health research and development. Document 10. TDR/Gen/96.1. Geneva: World Health Organization.

<sup>20</sup> Chirac P, Torrele E (2006) Global framework on essential health R&D. *Lancet* 367: 1560-1561.

<sup>21</sup> Molyneux DH, Davies JB. Onchocerciasis control: Moving towards the millennium. *Parasitol Today.* 1997 Nov; 13(11): 418-25.

<sup>22</sup> Molyneux DH. "Neglected" diseases but unrecognized successes-challenges and opportunities for infectious disease control. *Lancet* 2004; 364:380-3

las compañías farmacéuticas una posición protagonista de *corresponsabilidad social* ante estas enfermedades. Aún más, se han llegado a establecer marcadores de dicho compromiso que se evalúan cada año como son el uso de patentes, la política de precios, las donaciones, la utilización compartida de las librerías de compuestos potencialmente útiles para desarrollar nuevos fármacos, etc.<sup>23</sup>

La ivermectina no es el único medicamento eficaz, seguro y barato capaz de interrumpir la transmisión de una helmintiasis. El praziquantel previene la esquistosomiasis; la ivermectina, dietilcarbamacina y albendazol lo hacen para la filariasis linfática; y el albendazol, pirantelo, levamisol y mebendazol lo consiguen para un grupo de geohelmintiasis. En otras palabras, el concepto que se estaba acuñando es que la administración periódica cada 6 o 12 meses

un nuevo concepto de intervención en salud pública tan competitivo como los programas de rehidratación oral, de vacunación infantil o del paquete integrado AIEPI para la infancia (lactancia materna, suplemento vitamina A y zinc, manejo de neumonía, malaria y diarrea).<sup>25</sup> Se ha calculado que la quimioterapia preventiva es altamente rentable hasta el punto que cada DALY evitado sólo cuesta entre 2-11 dólares.<sup>26</sup> Con un criterio claro y unas herramientas adecuadas, no fue extraño que se establecieran varias PPPs basadas en donaciones de fármacos para uso preventivo o que, en otros casos, los precios se redujeran al máximo, exclusivamente para asegurar los gastos de producción (ver Tabla 2).

Los resultados de la estrategia de la administración masiva de medicamentos (MDA, en sus siglas inglesas) a la

**Tabla 1.** Las 13 principales Enfermedades Tropicales Desatendidas (tomado de <sup>9</sup>)

Enfermedad	Prevalencia global (en millones)	Población en riesgo (en millones)	Regiones con alta prevalencia
Ascariasis	807	4.200	Este de Asia e islas del Pacífico, África sub-sahariana, India, sur de Asia, China, Caribe, Sudamérica,
Trichuriasis	604	3.200	Este de Asia e islas del Pacífico, África sub-sahariana, India, sur de Asia, Sudamérica, Caribe
Uncinariasis	576	3.200	Este de Asia e islas del Pacífico, África sub-sahariana, India, sur de Asia, China, Caribe, Sudamérica
Esquistosomiasis	207	779	África sub-sahariana, Caribe, Sudamérica
Filariasis linfática	120	1.300	Este de Asia e islas del Pacífico, África sub-sahariana, India, sur de Asia
Tracoma	84	590	África sub-sahariana, Oriente Medio, norte de África
Oncocerciasis	37	90	África sub-sahariana, Caribe, Sudamérica,
Leishmaniasis	10-12	350	India, sur de Asia, África sub-sahariana, , Mediterráneo, Sudamérica
Enfermedad de Chagas	8-9	25	Sudamérica
Lepra	0,4	Sin determinar	África sub-sahariana, India, Sudamérica, Caribe
Tripanosomiasis africana humana	0,3	60	África sub-sahariana
Dracunculiasis	0,01	Sin determinar	África sub-sahariana
SEÚlcera de Buruli	Sin determinar	Sin determinar	África sub-sahariana

de estas medicinas a gran escala –principalmente en grupos escolares– podría interrumpir la transmisión de una determinada enfermedad después de un periodo de tiempo.<sup>24</sup> Aún más, gracias a la inocuidad de estos medicamentos, la administración simultánea de dos o más de ellos en áreas donde se solapan algunas de esas enfermedades, haría muy rentable una campaña antihelmíntica, a un precio aproximado de 0,50 dólares/persona.<sup>18</sup> Se estaba ante

<sup>23</sup> Access to Medicine Index (<http://www.accesstomedicineindex.org/>)

<sup>24</sup> WHO. *Preventive chemotherapy in human helminthiasis*. Geneva: World Health Organization, 2006

<sup>25</sup> Laxminarayan R, Mills AJ, Breman JG et al. Advancement of global health: key messages from the Disease Control Priorities Project. *Lancet*, 2006; 367:1193-208

<sup>26</sup> Conteh L, Engels T & Molyneux DH. Socioeconomic aspects of neglected tropical diseases. *New Engl J Med* 2007; 357:1018-27

**Tabla 2.** Alianzas público-privadas (PPP) y coste de los medicamentos para ser administrados a gran escala

Enfermedad	Medicamento	PPP		
<b>Oncocercosis</b>	ivermectina	+		
<b>Filariasis linfática</b>	ivermectina	+		
	DEC		+	(0.01 US\$/trat.)
	albendazole	+		
<b>Esquistosomiasis</b>	praziquantel	+	+	(0.20 US\$/trat)
<b>Geohelmintiasis</b>	albendazol, pyrantelo,		+	(0.02 US\$/trat)
	levamisol			
	mebendazole	+	+	(0.02 US\$/treatment)

vuelta de 10 años son variables pero incuestionables según enfermedad y área geográfica. Los grandes retos siguen siendo la inmensa cobertura de población en riesgo que se requiere hasta interrumpir los ciclos de transmisión (ver tabla 1), la titánica planificación que supone, la vocación política necesaria a lo largo de los años, y la limitación de recursos materiales y humanos que existe. El riesgo de que los fármacos dados a gran escala puedan desarrollar resistencia no es un hecho menor por lo que se requiere una farmacovigilancia continuada.<sup>27</sup> Los logros son múltiples: la transmisión de la filariasis linfática ha sido interrumpida en China donde 350 millones de personas están ahora libres de riesgo, la oncocercosis (ceguera de los ríos) ya no es problema en 10 países africanos, la esquistosomiasis ha sido controlada en China y Egipto, etc.

La participación comunitaria es un elemento complementario esencial no sólo en las campañas de quimioterapia preventiva si no en cualquier otro tipo de intervención. Un buen ejemplo es el papel esencial que juega en el programa de Erradicación del Gusano de Guinea o dracunculiasis, próximo erradicación.<sup>28</sup> Un modelo más elaborado (*Participatory Learning and Action* o PLA) invita a que la comunidad participe desde los primeros momentos del diseño de una campaña para que se mantenga perdurable a lo largo de los muchos años que pueda alargar.<sup>29</sup> Por falta de espacio no mencionamos el otro pilar esencial en los programas, el control vectorial pero quedamos emplazados para otra oportunidad.

A pesar de todo, el recorrido que queda en el grupo de ETDs prevenibles mediante la administración masiva de medicamentos es aún muy largo. Se considera que la co-

bertura medicamentosa en el caso de la esquistosomiasis es del 8-10%, de las geohelmintiasis del 35%, de la filariasis linfática del 42%, de la oncocercosis del 60% y del tracoma del 12%.<sup>30</sup>

Otro grupo de ETDs no se puede combatir con el mismo criterio pues los medicamentos existentes no se pueden administrar indiscriminadamente por ser tóxicos, inyectables y de larga duración por lo que el objetivo no es prevenir la transmisión si no tratar los enfermos cuanto antes para reducir la alta morbi-mortalidad que causan. Son la leishmaniasis, la enfermedad de Chagas y la enfermedad del sueño o tripanosomiasis humana africana, todas ellas causadas por protozoos de la Familia *Kinetoplastidae*, es decir, con un núcleo accesorio o kinetoplasto herencia de la mitocondria de sus predecesores vegetales. Aunque los medicamentos disponibles están muy lejos de lo deseado, si los programas están bien diseñados pueden alcanzar resultados de gran impacto, como en la enfermedad del sueño que ha reducido un 62% y un 58% su incidencia en el oeste de África en el periodo de 1999 a 2008.<sup>31</sup> Dicho esto, son enfermedades que requieren una dosis de investigación muy superior al otro grupo para mejorar su eficacia y seguridad y, más adelante, cuando se desarrollen medicamentos (orales) con un perfil de seguridad altísimo y un precio competitivo, para poder ser utilizados en prevención a gran escala.

El análisis de varios factores, desde el coste-beneficio al empobrecimiento que infligen en las familias que las

<sup>27</sup> Albonico M, Engels D, Savioli L. Monitoring drug efficacy and early detection of drug resistance in human soil-transmitted nematodes: a pressing public health agenda for helminthic control. *Int J Parasitol* 2004; 34:1205-10

<sup>28</sup> Hopkins DR, Ruiz-Tiben E, Downs P, Withers PC Jr, Roy S. Dracunculiasis eradication: neglected no longer. *Am J Trop Med Hyg*. 2008 Oct;79(4):474-9

<sup>29</sup> Absalom E et al. (1995). Participatory methods and approaches: sharing our concerns and looking to the future. *PLA Notes* 22:5-10

<sup>30</sup> WHO. *Preventive chemotherapy and transmission control databank* (available at: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/preventive\\_chemotherapy/databank/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/databank/en/)).

<sup>31</sup> Simarro PP, Diarra A, Ruiz Postigo JA, Franco JR, Jannin JG. The human African trypanosomiasis control and surveillance programme of the World Health Organization 2000-2009: the way forward. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Feb 22;5(2):e1007. doi: 10.1371/journal.pntd.0001007.

padecen –como la de Musauddin– pasando por su gravedad o el impacto social, pone en evidencia que los esfuerzos realizados no necesariamente han sido equitativos entre las propias ETDs, habiéndose abierto una lista de “ganadores y perdedores” en la carrera por los escasos recursos para su lucha.<sup>32</sup> Sin embargo, una lectura más generosa de la situación llama a la integración para conseguir el propósito general de atraer recursos de manera coordinada para ir actuando a la vez que se invierte en investigación para mejorar las herramientas disponibles, de especial relevancia en el caso de las enfermedades por kinetoplástidos.<sup>33</sup>

**Las alianzas público-privadas para la investigación y desarrollo de ‘productos’ (PDPs).** La causa de la baja inversión en I+D no sólo es atribuible a la industria farmacéutica sino también a la política pública de los países endémicos. Así es, la transmisión de las ETDs suele ocurrir en zonas rurales alejadas, no urbanas, por lo que afectan a los que no tienen voz política de tal manera que los propios gobiernos no las reconocen entre sus prioridades y mucho menos las incluyen en sus presupuestos anuales. Sin la presión de los países endémicos, los gobiernos occidentales no se hacen eco de esas necesidades y por tanto no pueden incidir a favor cuando se establecen las prioridades de investigación.<sup>34,35</sup>

La investigación sanitaria global utiliza el 3,4% de los gastos sanitarios totales. Este porcentaje varía de forma importante entre países pero se dedica, en más de un 95% a los problemas de salud propios de los países industrializados. Por tanto, queda alrededor de un 5% de los recursos económicos de la investigación sanitaria para atender, *grosso modo*, las necesidades de investigación de la mitad de la morbi- mortalidad del planeta.<sup>36</sup> No deja de ser paradójica la inversión en I+D que se dedica para paliar 1 DALY dependiendo de si la enfermedad afecta al mundo occidental o no: en diabetes 102 dólares, en enfermedades cardiovasculares 63, en HIV/AIDS 24, en tuberculosis 11, en malaria 6 y en ETDs menos de 1.

Sin embargo, los llamamientos políticos están haciendo su efecto y la industria farmacéutica y las grandes agencias internacionales de investigación han incorporado en sus agendas las enfermedades ligadas a la pobreza, de forma que se está sufriendo un cambio cualitativo y cuantitativo en la investigación y control de estas enfermedades. La

percepción general hacia estas enfermedades ha ido cambiado gracias a momentos especiales que han permitido avances sustanciales: el premio Nobel de la Paz concedido a MSF cuya cuantía se destinó íntegramente al acceso de medicamentos para las enfermedades desatendidas (1999), el compromiso personal de Bill Gates hacia las enfermedades de la pobreza constituyendo la fundación BMGF, la creación de la fundación público-privada *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi) en 2003 para desarrollar una docena de nuevos medicamentos en un periodo récord de 15 años, la creación de un departamento de ETDs en la OMS (2005), o el primer informe global sobre las ETDs publicado por la OMS (2010);<sup>37</sup> todo en conjunto ha contribuido –entre otras iniciativas– al progreso en una lucha más eficaz contra estas enfermedades.

El panorama para el desarrollo de medicamentos y vacunas para el control de las ETDs ha mejorado tíbicamente en la última década.<sup>38</sup> En un detallado análisis comparativo de dos periodos, se ha pasado del 1.1% de nuevos productos terapéuticos para ETDs en 1975-99 al 4% al 2000-11 (37 fármacos de 850 registrados, 25 de ellos ya existentes con una nueva formulación, y 8 vacunas). En este segundo periodo sólo cuatro nuevas entidades químicas (NCEs, en sus siglas en inglés) estaban relacionadas con enfermedades de la pobreza: malaria (3), diarreas (1) y ninguna con las

<sup>32</sup> Stromme EM, Baerøe K, Norheim F. Diseases control priorities for NTDs: lessons from priority ranking based on the quality of evidence, cost effectiveness, severity of disease, catastrophic health expenditures, and loss of productivity. *Developing World Bioethics*. 2013. ISSN 1471-8847 (on line)

<sup>33</sup> Hotez PJ, Pécoul B. "Manifiesto" for advancing the control and elimination of neglected tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 May 25;4(5):e718. doi: 10.1371/journal.pntd.0000718

<sup>34</sup> Médecins Sans Frontières. Fatal imbalance: the crisis in research and development for drugs for neglected diseases. 2001. [http://www.doctorswithoutborders.org/publications/reports/2001/fatal\\_imbalance\\_short\\_pdf](http://www.doctorswithoutborders.org/publications/reports/2001/fatal_imbalance_short_pdf)

<sup>35</sup> Pécoul B, Chirac P, Trouiller P, Pinel J. Access to essential drugs in poor countries: a lost battle? *JAMA*. 1999 Jan 27;281(4):361-7.

<sup>36</sup> Foro Mundial para Investigaciones en Salud. *Inversión en investigación en Enfermedades Ligadas a la Pobreza*, 1999.

<sup>37</sup> WHO. *Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases*. WHO, 2010. Geneva

<sup>38</sup> Pedrique B, Strub-Wourgaft N, Some C, Olliaro P, Trouiller P, Ford N, Pécoul B, Bradol JH. The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000–11): a systematic assessment. *Lancet*. October 24, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70078-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70078-0)

ETDs a las que nos referimos en este artículo. Igualmente, de los 148.445 ensayos clínicos registrados, 2016 (1%) lo fueron para ETDs, con mayor énfasis en vacunas potenciales y nuevas indicaciones para fármacos existentes que en investigación de NCEs. La falta de inversión en I+D en NCEs se debe a la tasa de candidatos que se van cayendo a lo largo de las distintas fases de los ensayos clínicos, lo que encarece enormemente el proceso. Teniendo en cuenta el número de NCEs en estudio en el momento de la preparación del artículo citado y asumiendo una tasa de abandonos del 30% en fase I, 50% en fase II y 35% en fase III, estos autores calculan que en los próximos 6 años se habrán registrado sólo 5 nuevas NCEs para ETDs mientras que unos 23 registros adicionales corresponderán a nuevas indicaciones, asociaciones o formulaciones de medicamentos existentes.

Este número de nuevos productos –muy superior al de etapas anteriores– es el resultado de una inversión pública y filantrópica más comprometida, pero no deja de ser un panorama desalentador. El hecho de que en 2010 sólo el 1% de la inversión en I+D haya sido hecha en ETDs a pesar de que éstas suponen el 11% de la carga global en salud,<sup>39</sup> y a pesar de que la fundación BMGF ha invertido 3.000 millones de dólares entre 2000 y 2011,<sup>40</sup> obliga a que uno de los trabajos de este número de *EU-topías* se dedique a un análisis en profundidad de esta cuestión (ver den Boer & Morgan, *Bad Pharma, Bad Karma: The Pharmaceutical Industry in Developing Countries*).

La investigación de nuevos fármacos, en todos los terrenos, se ha visto reforzada en la última década mediante la creación de alianzas público-privadas para el desarrollo de ‘productos’ (PDPs, en sus siglas en inglés) que ofrecen claras ventajas respecto a la visión tradicional de la industria farmacéutica de manera aislada pues combina la investigación preclínica con la clínica, de forma que los expertos en el terreno orientan la investigación y desarrollo de nuevos posibles candidatos. Son varios los ejemplos que funcionan para las grandes enfermedades como *Medicines for Malaria Venture* (MMV) o la *Global Alliance for TB Drug Development* (TB Alliance) y, para las ETDs, *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi). Las ventajas son varias: (i) se comparten y reducen los riesgos económicos entre los socios; (ii) el concepto de ganancia económica se reemplaza por el de vidas salvadas de forma

que los abandonos de fármacos a lo largo del proceso de I+D no se percibe como pérdida en la viabilidad comercial de un producto; (iii) la comunicación entre científicos del mundo académico y de los laboratorios farmacéuticos que comparten un PDP se rige por unos esquemas menos complicados que los inherentes a las preocupaciones comerciales y de confidencialidad de la industria farmacéutica en sus proyectos individuales, por lo que se enriquece el conocimiento para el descubrimiento de nuevos fármacos; y (iv) las investigaciones coordinadas por PDPs perduran más al no estar determinadas por conceptos económicos haciendo que la oferta en I+D para estas enfermedades sea más robusta a medio y largo plazo.<sup>41</sup>

El papel de *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi) es muy relevante. DNDi ([www.dndi.org](http://www.dndi.org)) es una organización de I+D sin intereses comerciales que orienta su trabajo en función de las necesidades de los pacientes, desarrollando nuevos tratamientos para varias ETDs, principalmente para las enfermedades por kinetoplástitidos. DNDi fue fundada en 2003 por iniciativa de MSF al lograr el premio Nobel en 1999, junto a una serie de instituciones de varios países y el establecimiento de plataformas regionales en zonas endémicas, con el objetivo de aportar entre 11 a 13 nuevos tratamientos antes de finalizar 2018. Aunque no de manera excluyente, DNDi persigue el desarrollo de combinaciones de fármacos para evitar la aparición de resistencias, reducir la concentración de los fármacos combinados y disminuir el tiempo de tratamiento; valgan tres ejemplos logrados: la dosis fija en un comprimido de artesunato-amodiaquina (ASMQ FDC) para la malaria, nifurtimox-eflornitina (NECT) para la enfermedad del sueño que ha reemplazado al melarsoprol –que tenía una mortalidad asociada del 5%– en los 12 países africanos

<sup>39</sup> Rottingen JA, Regmi S, Eide M, Young AJ, Viergever RF, Ardal C, Guzman J, Edwards D, Matlin SA, Terry RF. Mapping of available health research and development data: what’s there, what’s missing, and what role is there for a global observatory? *Lancet*. 2013 Oct 12;382(9900):1286-307

<sup>40</sup> Moran M, Guzman J, Henderson K et al. Neglected disease research and development: a five year review. *G\_FINDER* 2012. Policy Cures. <http://www.policycures.org/g-finder2012.html>

<sup>41</sup> Burrows JN, Elliott RL, Kaneko T, Mowbray CE, Waterson D. The role of modern drug discovery in the fight against neglected and tropical diseases. *Med. Chem. Commun*, 2014. DOI: 10.1039/c4md00011k



que concentran el 98% de los casos, y estibogluconato de sodio-paromomicina (SSG-PM) para la leishmaniasis visceral en África reduciendo un tercio la duración del tratamiento y otro tanto la mortalidad frente al SGG en monoterapia. El coste de estos resultados (unos 185 millones de euros) se sitúa muy por debajo del promedio que invierte la industria farmacéutica para desarrollar un medicamento. Al carecer de laboratorios propios, tiene que colaborar con un amplio rango de instituciones públicas y privadas por todo el mundo en un modelo de PDP de enorme eficacia: solamente para leishmaniasis y tripanosomiasis africana DNDi tiene en este momento 4 proyectos en fase de investigación preclínica, 11 en la fase traslacional, 5 en fase de desarrollo, y 6 en fase de implementación.

### **El futuro. La Declaración de Londres para el 2020.**

Durante toda la década anterior se había ido preparando un clima propicio para concertar los esfuerzos en la lucha contra las ETDs. En octubre de 2010 la OMS lanzó el primer informe global sobre estas enfermedades,<sup>37</sup> en abril de 2011 el Comité Científico Asesor del departamento de NTDs de la OMS aprobó el plan estratégico para combatirlas,<sup>42</sup> en enero de 2012 la Declaración de Londres refrendaba la hoja de ruta marcada por la OMS<sup>43</sup> y, finalmente, la 66ª Asamblea Mundial de la Salud de 2013 aprobaba la Resolución 66.12 con un Plan Global para integrar

las iniciativas, dando un marco político a la lucha contra las ETDs.<sup>44</sup> La Declaración de Londres, por su parte, fue de especial relevancia pues la OMS, importantes organizaciones participantes en la agenda global de la salud, políticos y CEOs de 13 grandes farmacéuticas se comprometían a erradicar, eliminar o controlar drásticamente 10 ETDs para 2010. Para ello donarán miles de millones de comprimidos durante este periodo para los programas de prevención mediante administración de medicamentos a gran escala, se invertirá en el descubrimiento de NCEs a través de PDPs para asegurar una inversión adecuada, y las farmacéuticas compartirán sus bancos de compuestos con DNDi para su incorporación inmediata a la lucha contra las enfermedades de la pobreza. El futuro es hoy.

*Dedicado a Cristina*

<sup>42</sup> World Health Organization. *Accelerating work to overcome the global impact of Neglected Tropical Diseases. A road map for implementation*. WHO, January 2012

<sup>43</sup> London Declaration on Neglected Tropical Diseases, [http://www.unitingtocombatntds.org/downloads/press/london\\_declaration\\_on\\_ntds.pdf](http://www.unitingtocombatntds.org/downloads/press/london_declaration_on_ntds.pdf), accessed 22 March 2013.

<sup>44</sup> [http://www.who.int/neglected\\_diseases/mediacentre/WHA\\_66.12\\_Eng.pdf?ua=1](http://www.who.int/neglected_diseases/mediacentre/WHA_66.12_Eng.pdf?ua=1)

