I+D para la tuberculosis

Adaptarse a los retos de una emergencia mundial

Planeta Salud
Primera edición, noviembre 2009

Indice

1 La tuberculosis en el mundo

5 Herramientas disponibles vs. necesarias

11 Productos más avanzados

14 La tuberculosis desde el terreno: el trabajo de Médicos Sin Fronteras

17 La brecha de financiación de la I+D en tuberculosis

Planeta Salud agradece a MSF y especialmente a Cecilia Ferreyra, técnica referente de TB y VIH/Sida, por su apoyo en la elaboración de este documento.

La tuberculosis en el mundo

La tuberculosis (TB) es una vieja conocida del ser humano, una enfermedad infecciosa con más de dos mil años de historia que ha provocado la muerte de más de mil millones de personas. Pese a la percepción general en los países industrializados, no es una enfermedad del pasado sino que su impacto en las sociedades actuales con unas 5.000 muertes diarias y 9,2 millones de nuevos casos cada año, la convierte en una emergencia a la que tenemos que responder.

Los esfuerzos puestos en marcha hasta ahora para controlar y reducir su impacto han sido insuficientes. Su crecimiento desmesurado tiene, como veremos, diversas causas (aparición del VIH/Sida, desarrollo de resistencias a los fármacos, etc.), pero es indudable que la falta de atención prestada ha contribuido a que lleguemos al estado actual.

A la hora de responder a la TB, uno de los principales problemas a los que nos enfrentamos es a la falta de herramientas de salud adaptadas a la magnitud de la enfermedad. La vacuna que tenemos es de 1921 y parcialmente efectiva, seguimos usando el mismo sistema de diagnóstico que en el siglo XIX y no ha habido avances importantes en los tratamientos desde los años setenta, antes de la aparición de las resistencias a los fármacos.

Por esta razón, es fundamental apostar por la Investigación y Desarrollo (I+D) de nuevos productos de salud para la TB. Un aspecto que debe estar incluido dentro

Foto: © TB Alliance / Eric Miller. Cape Town, Sudáfrica.

de una respuesta integral junto con, por ejemplo, el acceso a los tratamientos actuales. Pero sin una apuesta clara por la I+D, no seremos capaces de dar una respuesta apropiada que nos permita controlar y eliminar esta pandemia y, por ende, defender un derecho inherente al ser humano: el derecho a la salud.

La tuberculosis en cifras

La TB está causada por una bacteria, la Mycobacterium tuberculosis (MTB) que también se conoce como Bacilo de Koch, en honor a su descubridor. La TB es una enfermedad infecciosa que se transmite por el aire cuando el enfermo bacilífero -es decir, que tiene la TB activa y su sistema inmunitario no puede controlar al bacilo-, estornuda, tose o escupe transmitiendo unas gotas infecciosas. Suele afectar a los pulmones, pero puede llegar a afectar a cualquier parte del cuerpo, como los nódulos linfáticos, la columna vertebral o los huesos (tuberculosis extra pulmonar). Cuando la TB es extra pulmonar no es infecciosa, pero es más difícil de diagnosticar.

Un tercio de la población mundial vive con el bacilo de Koch, es decir, tiene TB latente o inactiva. Esto significa que el sistema inmunológico de la persona está sano, puede combatir y controlar la bacteria, por lo que no está enferma ni transmite la enfermedad a otros. Según el informe más reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2007 hubo 9,2 millones de nuevos casos de TB, con una incidencia de 139 por 100.000 habitantes, frente a los 3 millones de casos registrados en 1990. El 44% de los registrados en 2007, es decir, 4,1 millones de personas, fueron nuevos casos de infección latente por el bacilo de Koch y el 56% fueron casos de TB activa.

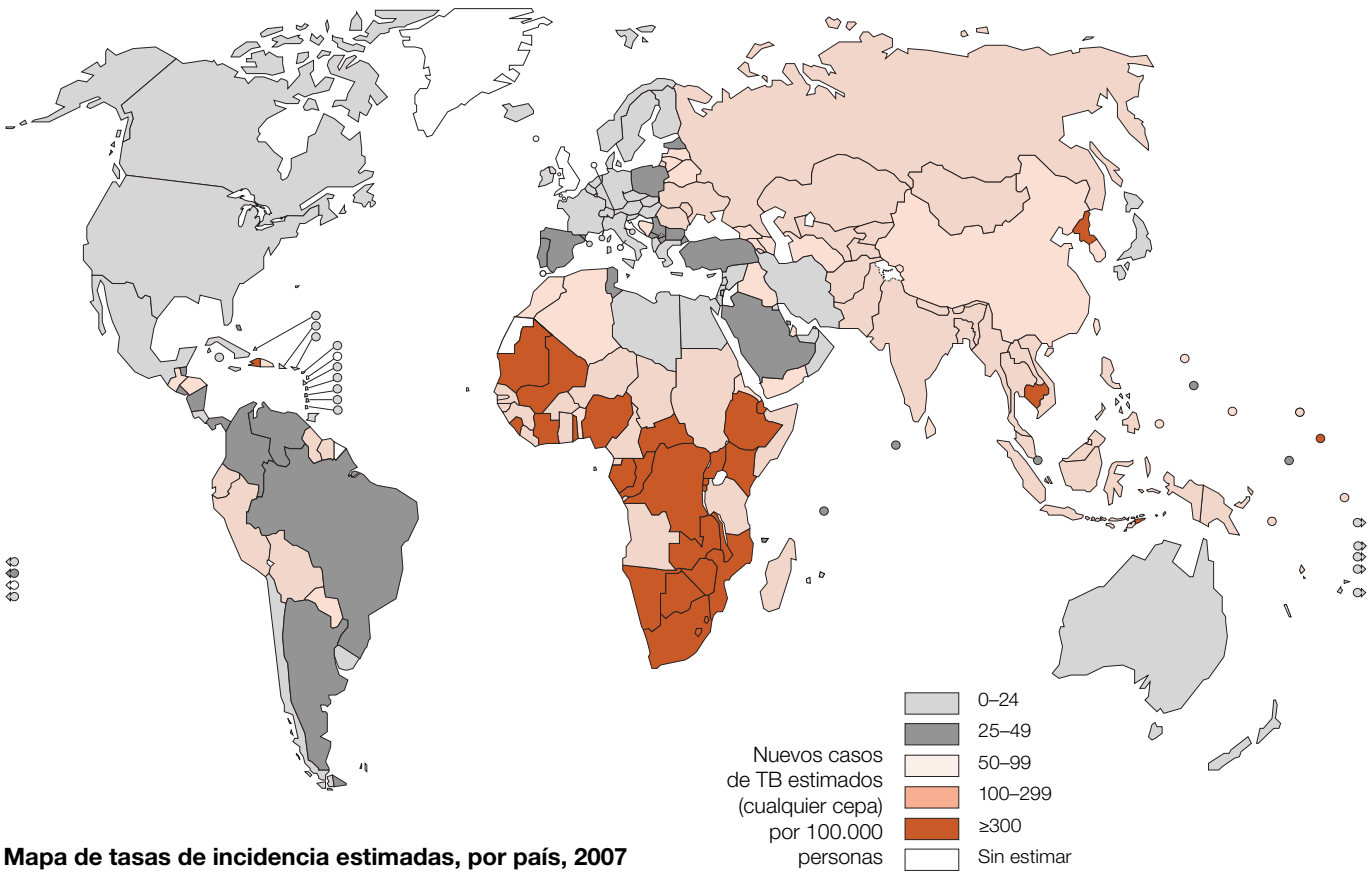
La mayoría de casos estimados en 2007 fueron en Asia (55%) y África (31%). En números absolutos, los cinco países donde hay más personas viviendo con el bacilo de Koch o que han desarrollado la versión activa de la TB son la India (2 millones), China (1,3 millones), Indonesia (530.000), Sudáfrica (460.000) y Nigeria (460.000).

La TB está asociada a la pobreza y pobreza extrema: la desnutrición y las malas condiciones de vida alientan el avance de la pandemia. La distribución geográfica de la enfermedad demuestra que son los países en vías de desarrollo los que presentan un mayor índice de casos de mortalidad debida a la TB, aunque los países industrializados también han sufrido un aumento significativo de casos por la marginación social y las situaciones de pobreza en algunos lugares.

Foto: © TB Alliance / Douglas Engle. Brasil.

Desde hace unos años, se han extendido las cepas de TB multirresistente y extremadamente resistente a los fármacos (MDR-TB y XDR-TB, respectivamente en sus siglas en inglés), que son más complicadas, más largas de tratar y más costosas. Tomando en cuenta los nuevos casos de infección latente por el bacilo de Koch y de TB activa, la OMS calcula que en 2007 hubo un total de 13,7 millones de casos prevalentes de TB, de los que 500.000 fueron casos de MDR-TB. Se calcula que el 2% de casos de MDR-TB es XDR-TB, pudiendo subir hasta el 10% en las zonas más endémicas. Aún así, los datos son algo confusos por la dificultad a la hora de diagnosticar este tipo de TB.

Las personas con el sistema inmunológico deprimido o inmaduro tienen más posibilidades de contraer la enfermedad, por lo que las personas que viven con VIH y los niños y niñas son más vulnerables a la TB. Durante el año 2007, hubo 1,75 millones de defunciones debidas a la TB, de las que 456.000 eran personas que vivían también con VIH. De hecho, la TB es la primera causa de muerte de personas que desarrollan Sida. Nuevamente, África es el territorio donde la incidencia de co-infección TB-VIH es más alta, con el 79% del total de personas que viven con ambas enfermedades. El sudeste asiático supone el 11% de estas co-infecciones.



Mapa de tasas de incidencia estimadas, por país, 2007

Mapa: Informe Global TB Control 2009, Organización Mundial de la Salud. Noviembre 2009. Página 8.

Aloetouch

Herramientas disponibles vs. necesarias

5

Los más de nueve millones de nuevos casos de TB anuales son una clara muestra de la urgencia de nuevas herramientas de salud para controlar la enfermedad, así como del acceso universal a los productos ya existentes. Se necesita una respuesta integral basada en la prevención, los tratamientos y diagnósticos, en la que la Investigación y Desarrollo (I+D) desempeña un papel fundamental: los productos actuales son limitados y necesitamos una sustancial mejora para abordar los desafíos de esta pandemia. Mientras que en otras áreas las nuevas tecnologías han evolucionado teniendo un considerable impacto tanto en la salud de las personas como en su calidad de vida, la TB sigue siendo diagnosticada como en el siglo XIX, prevenida con una vacuna de principios del XX y tratada con fármacos con más de 50 años.

Durante años, la innovación en el terreno de la TB se ha mantenido estática por varios motivos. La comercialización de un fármaco capaz de curar la TB en la

Foto: © Aeras Global TB Vaccine Foundation.

década de los setenta generalizó la percepción de que la enfermedad estaba controlada y eliminada en los países industrializados. Las tasas de infección en estos países bajaron considerablemente y se creyó que la TB era historia. Este descenso de casos desplazó totalmente el foco de la epidemia a los países en vías de desarrollo, un mercado poco atractivo para la industria farmacéutica por lo que la TB pasó a ser una enfermedad desatendida.

Sin embargo, la administración deficiente del régimen terapéutico, la desatención entorno a la TB y la aparición del VIH han hecho que en todo el mundo haya habido un repunte de casos que sólo se podrá detener con nuevos productos de salud que respondan a los retos actuales.

El papel de las vacunas

6

Dentro de la respuesta integral necesaria para controlar cualquier epidemia infecciosa, el papel de una vacuna preventiva es esencial. Una o dos dosis de una vacuna efectiva permiten proteger la vida de millones de personas y reducen la extensión de las infecciones. La pandemia de la TB no es una excepción y una vacuna preventiva eficaz, segura y universalmente accesible marcará la diferencia.

En los últimos años ha crecido el interés por las vacunas de la TB, priorizando la investigación de candidatas que puedan proteger frente a TB pulmonares y extra pulmonares, a cepas farmacorresistentes y a cualquier franja de edad.

La **Bacilo Calmette-Guérin** (BCG) fue descubierta en 1921 y es la única vacuna preventiva existente para la TB. Se prepara a partir de la [1]Micobacteria Bovis (M. Bovis), bacteria que causa la TB bovina y que puede afectar al ser humano. Mediante cultivos artificiales sucesivos, esta micobacteria pierde su virulencia y capacidad infecciosa pero mantiene la habilidad de inducir una respuesta inmunológica. Es la vacuna más distribuida y también la más inocua. Su impacto en la epidemia es limitado ya que sólo protege a niños y niñas, que no suelen transmitir la infección, de las formas más severas de TB. Además, la inmunidad que proporciona dura unos diez años y no se recomienda en personas ya infectadas por el Bacilo de Koch o que tengan un sistema inmunológico deprimido, puesto que podría ayudar a la activación de la enfermedad.

[1]Las micobacterias son un tipo de bacteria, con forma de bacilos rectos o ligeramente curvados y miden 0,2-0,6 µm de ancho por 1,0-10 µm de largo. Son bacterias aerobias y no móviles, alcohol ácido-resistente, y no producen endosporas ni cápsulas.

El funcionamiento de la BCG se basa en la activación de la respuesta inmunológica celular, con la creación de células capaces de destruir los antígenos y células del cuerpo humano infectadas por la Micobacteria Tuberculosis (MTB). Estas células, llamadas células T, son esenciales en el control de la enfermedad pero no evitan la infección porque actúan cuando el bacilo de Koch ya ha entrado en el organismo e iniciado su propagación. Sin embargo, dada la poca eficacia de la BCG se necesitan otras vacunas capaces de despertar una respuesta inmunológica mucho más potente. Por ello, se están siguiendo dos vías de investigación en el campo de las vacunas: vacunas que activen una respuesta celular más potente y vacunas capaces de activar una respuesta humoral.

En el primer caso se prevé que deban ser administradas siguiendo una estrategia de inmunización – refuerzo (dos dosis) para aumentar la protección, la duración y la eficacia frente a la TB. En el caso de las vacunas orientadas a crear una respuesta humoral, que permita al cuerpo humano generar de forma rápida anticuerpos, la administración podría ser en una sola dosis ya que los anticuerpos actuarían frente a los agentes externos nocivos y evitarían la infección.

Simultáneamente a la investigación de nuevas vacunas es importante buscar nuevas formas de administración. La vía de entrada del bacilo de Koch al cuerpo humano es a través de las vías respiratorias, por lo que una vacuna en formato aerosol podría aumentar la protección. Esta formulación permitiría fortalecer la respuesta inmunológica en la primera etapa de la infección, cuando la MTB entra en contacto por primera vez con el organismo. Al fomentar esta primera reacción, las probabilidades de infección se reducirían considerablemente.

¿Diagnósticos del siglo XIX para el XXI?

Las pruebas diagnósticas para la TB actualmente existentes -la más utilizada tiene 120 años- responden inadecuadamente a las necesidades planteadas por la realidad de la epidemia como el diagnóstico de TB extra pulmonar, de cepas resistentes a fármacos, de TB en personas con VIH y en niños y niñas.

Siempre que se puede –es decir, en contextos ricos o con tecnología apropiada- la enfermedad se diagnostica combinando los diferentes sistemas existentes. Cuando se sospecha que una persona puede estar infectada por el bacilo de Koch o haber desarrollado una TB activa, se empieza el proceso. Sin embargo,

Foto: TB Alliance / Atul Loke, Chennai, India.

en algunos lugares del mundo, el personal sanitario diagnostica la enfermedad basándose sólo en los síntomas que presenta la persona, sin poder cerciorarse de si está realmente frente a una TB y, más aún, sin poder comprobar que ésta sea una cepa resistente a fármacos. Y es que en algunos lugares sin suficientes medios o tiempo, la pericia de los profesionales es la única posibilidad de diagnosticar.

Pruebas de diagnóstico actuales

La **prueba de la tuberculina** (PT) detecta la sensibilidad del organismo de la persona a las proteínas del bacilo de Koch a través de una reacción cutánea y se utiliza para diagnosticar la infección por el bacilo de la TB, pero no diferencia la TB activa que es la que requiere de un tratamiento prolongado. La PT se realiza inyectando en el anterior del brazo un cultivo del bacilo que mantenga las proteínas de la micobacteria con más capacidad de inducir respuesta inmunitaria (antigenicidad). Estos cultivos son conocidos como tuberculinas y aunque existen varios tipos, actualmente sólo se utiliza una variedad: el derivado proteínico purificado. Si la persona está infectada por el bacilo, la zona de la piel donde se ha inyectado la tuberculina se endurece. Este endurecimiento se debe a la inflamación que provoca la respuesta inmunológica celular a las proteínas de la MTB. Sin embargo, la PT no permite saber si se está ante una TB activa y puede dar lugar a errores dependiendo del sistema inmunológico de la persona (personas con VIH o niños y niñas con un sistema inmunitario inmaduro) o si en su día fue vacunada con la BCG.

El **análisis de muestras de esputo a través del microscopio** (mucosidad procedente de las vías respiratorias) es el sistema más extendido para diagnosticar la TB y se utiliza desde hace más de un siglo. Es un sistema bastante ágil y fácil de implementar en zonas con pocos recursos, pero la mitad de los casos no se diagnostican. Pese a la constante mejora de los microscopios, esta tecnología sigue siendo limitada por su sensibilidad ya que no detecta las concentraciones muy bajas de MTB y los casos de TB extra pulmonar también quedan excluidos al no aparecer especímenes del patógeno en las muestras. Para llevar a cabo esta prueba se ha de tomar muestras flemáticas durante tres días. La propia toma de muestras es una dificultad ya que son complicadas de obtener en algunos casos (niños y niñas pequeños) y de almacenar porque tienen que mantenerse en frío y bien selladas.

Por su parte, las **radiografías** pueden mostrar lesiones en los tejidos, cavitaciones, que ayudan al diagnóstico de TB pulmonares, lo que deja nuevamente fuera de la criba la TB extra pulmonar, entre el 10 y el 20% de los casos, y la mayoría de los casos de TB pulmonar en personas con VIH, que pueden no mostrar el mismo tipo de lesiones. A esto hay que añadir que la tecnología necesaria no siempre está disponible: en muchos países en vías de desarrollo, por ejemplo, las radiografías han de ser pagadas por el propio paciente, o no se dispone de radiología en varios kilómetros a la redonda.

El **cultivo de muestras** es el sistema más fiable, pero es un proceso largo y limitado ya que una gran mayoría de pacientes no tiene acceso. Las muestras de esputo se someten a un cultivo para que crezcan las micobacterias vivas durante aproximadamente 40 días, se colorean y se analizan. Además del manejo de las muestras, el tiempo es otro reto puesto que, en muchos lugares, la confirmación de la enfermedad llega tarde. Existen dos sistemas nuevos para agilizar el proceso. Uno es el MGIT, **Indicador de Crecimiento de Micobacteria en Tubo**, que utiliza un cultivo líquido en lugar de sólido, para el que se necesita una formación muy específica y asegurar el acceso a la red eléctrica. El otro sistema permite que el cultivo se realice entre

Foto: Proyecto de TB resistente en Zugdidi (Georgia). © Julie Damond / MSF. Georgia.

ocho y diez días y es más barato: es el sistema TLA, **Lectura en Placa de Agar**. Este método es más fácil de utilizar pero sigue siendo necesario más entrenamiento técnico que con el microscopio.

El uso de las pruebas basadas en la **liberación de interferón gamma** (IGRA) no ha tenido impacto significativo en los países en vías de desarrollo por su elevado coste. Las IGRA buscan restos de interferón gamma en las muestras ya que el sistema inmunitario produce esta sustancia para responder frente a la infección tuberculosa. Sin embargo, siguen mostrando deficiencias por lo que no existe un consenso sobre qué tipo es más eficaz.

Para optimizar el diagnóstico de TB se necesitan mejoras en toda la cadena. El campo se está centrando en el desarrollo de herramientas de uso fácil, rápido y adaptadas a los contextos donde más van a ser utilizados, así como aumentar la facilidad en el manejo de muestras. La posibilidad de desarrollar tiras reactivas a los anticuerpos creados por el sistema inmunológico de las personas para luchar contra la TB, parecidas a las tiras que actualmente existen para el diagnóstico rápido del VIH, son una gran oportunidad.

Tratamientos: el reto de pasar de 20 pastillas diarias a una

El último fármaco que se incorporó al régimen inicial para la TB activa, la rifampicina, se investigó en 1963. Desde entonces no se han dado mejoras sustanciales en la terapia de primera línea (la rifampicina, la isoniazida, el etambutol y la pyrazinamida) pese a que los retos actuales de la epidemia han cambiado mucho. Los tratamientos siguen teniendo efectos secundarios graves como náuseas, fallo hepático o vómitos y el periodo de terapia se mantiene entre seis y nueve meses, hasta 24 si es una cepa farmacorresistente.

Las personas con VIH tienen dificultades añadidas en su tratamiento: la rifampicina puede complicar el tratamiento antirretroviral, en concreto con la nevirapina. Ambos fármacos son los más utilizados en el tratamiento de las dos enfermedades. Además, en los países en vías de desarrollo, donde los efectos de la enfermedad son devastadores, el suministro de fármacos no está siempre garantizado por la precariedad de los sistemas de salud. Estos factores dificultan que las personas con TB puedan recibir el tratamiento adecuado, ponen en peligro la vida de millones de personas e imposibilitan el control de la epidemia.

Otro de los principales problemas es la extensión de las cepas MDR-TB y XDR-TB. La farmacorresistencia es un elemento común en todas las enfermedades infecciosas, pero en el caso de la TB se está agravando. Existe un régimen terapéutico para la MDR-TB: hasta dos años de quimioterapia con fármacos antituberculosos de segunda línea (amikacina, capreomicina, kanamicina, ciprofloxacina, levofloxacina, cicloserina, etionamida, ácido paraminosalicílico y protionamida). En esta situación, el tratamiento es mucho más largo, requiere que el paciente esté ingresado, lo cual en muchos países no puede garantizarse, y siguen los efectos secundarios. Además, el coste es más elevado, al pasar de unos 20 dólares para la tuberculosis no resistente a unos 2.000 dólares en el caso de la MDR-TB. Más a menudo que con los tratamientos de primera línea, los de segunda línea no son universalmente accesibles y esto agrava la situación en países en vías de desarrollo.

La combinación de estos elementos dificulta la curación de las personas, facilita la transmisión entre sus contactos y puede derivar en nuevas y mayores resistencias. Estamos frente a otro tipo de TB: la XDR-TB a fármacos. En este caso, los medicamentos de primera y segunda línea fallan por lo que el tratamiento es muy limitado y supone un coste mucho más elevado, llegando a los 50.000 dólares. Según la OMS, sólo en algunos países con buenos sistemas de control de TB la tasa de curación de la XDR-TB llega al 30%. Sin embargo, hay muchas zonas donde los sistemas de salud no son lo suficientemente fuertes como para soportar esta carga.

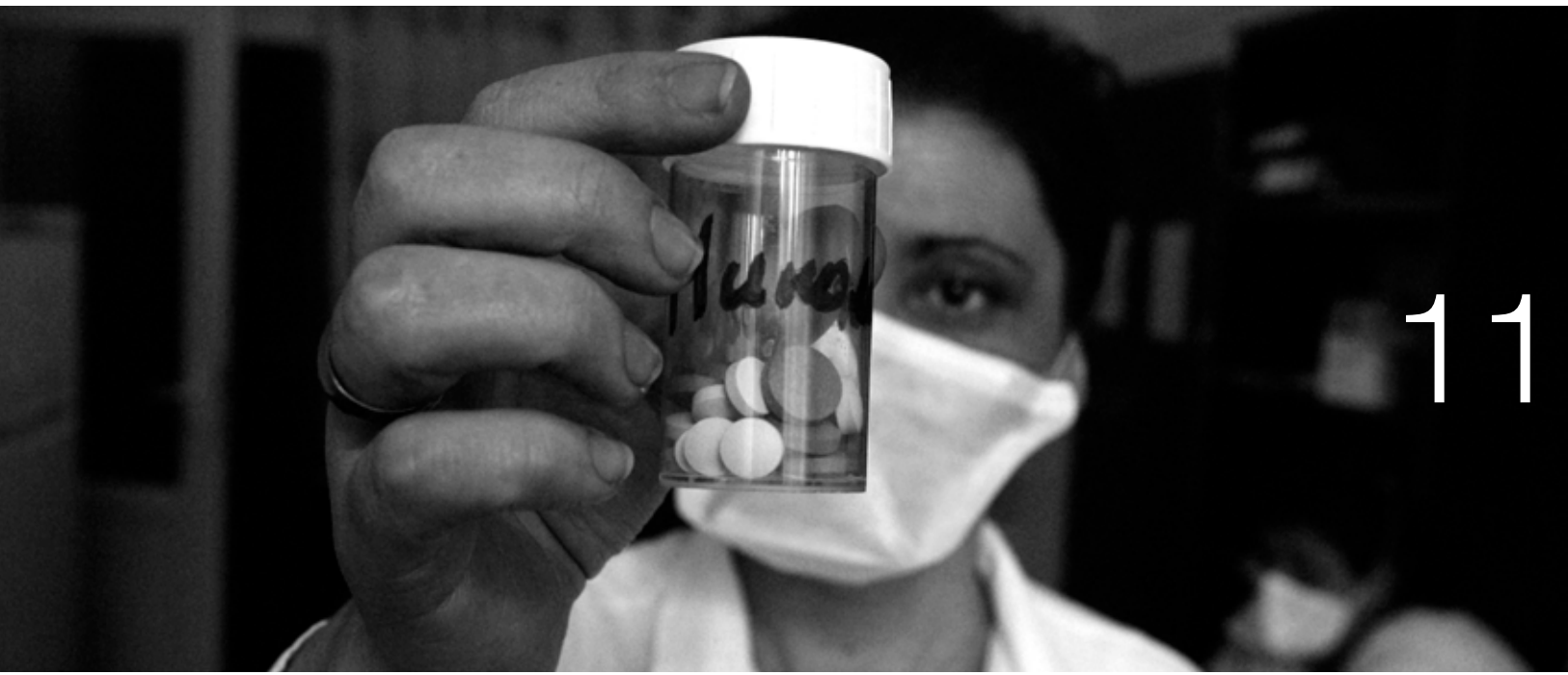
Según datos de Médicos Sin Fronteras, en el terreno la tasa de curación de la MDR es del 30% y no existe ningún tratamiento factible para los casos de XDR, por lo que la tasa de mortalidad es cercana al 100%. Es una situación insostenible para las ya precarias sociedades en vías de desarrollo, para su economía y para los sistemas de salud, además del elevado coste en vidas humanas que mantiene la situación de retroceso económico.

La I+D de nuevos tratamientos para la TB tiene unos objetivos claros: la reducción del tiempo de tratamiento hasta los diez días; la simplificación de las dosis y de sus efectos secundarios; la posibilidad de tratar todas las cepas; la total compatibilidad con otros tratamientos; y que estos nuevos fármacos sean universalmente accesibles.

La TB es una enfermedad que pese a su gran impacto en la salud global no recibe la atención adecuada. La I+D de nuevos fármacos es un ejemplo de ello, aunque en los últimos años se ha pasado de no haber ningún producto en investigación a un tímido crecimiento. Así, actualmente existen dos fármacos en Fase III de investigación, la moxifloxacina y la glatifoxacina, que podrían mejorar sustancialmente la terapia de primera línea que reciben las personas con TB.

Estos avances en el campo de la I+D de productos en salud se han dado en pocos años, pasando de tener un portafolio científico desierto a abrirse un horizonte de esperanza. Sin embargo, no hay que olvidar que para que estos productos tengan un verdadero impacto en la salud de millones de niños, mujeres y hombres han de ser universalmente accesibles y debe existir un verdadero compromiso político para que todas las personas que los necesitan los reciban cuando los requieran.

Productos más avanzados



11

Como se ha visto en el capítulo anterior, las herramientas de salud para la TB son insuficientes para responder a la enfermedad y no se está haciendo suficiente I+D para mejorar esta realidad. Aún así, hay algunos productos en ensayo clínico avanzado que podrían marcar una diferencia al abordar la enfermedad.

La candidata a vacuna preventiva más avanzada actualmente es la **MVA85A/Aeras-485** y es la primera en 80 años que llega a Fase IIb. En este ensayo participan 2.784 menores de un año que reciben la candidata como refuerzo de la BCG. La candidata expresa una proteína del ADN del bacilo que se llama Ag85A utilizando como vector un Adenovirus 35. Busca obtener una protección más eficaz y prolongada en el tiempo. Aeras, co-desarrolladora de la vacuna, calcula que en 2016 podría tener los datos definitivos de esta candidata.

Foto: Programa de TB de MSF en Ereván, Armenia. © Juan Carlos Tomasi. Armenia.

Aeras tiene otra vacuna en Fase II, la **Aeras 402/ Crucell Ad35**, probada en adultos con un historial de TB pulmonar. Esta candidata también ha sido diseñada como refuerzo de la BCG, pero para su utilización con personas adultas. Utiliza también el Adenovirus 35 como vector viral para mejorar la respuesta celular frente al bacilo. El ensayo se está llevando a cabo en Sudáfrica con la participación de 82 personas voluntarias. Asimismo, la tercera vacuna también en Fase II ha sido desarrollada por Aeras con la colaboración de GlaxoSmithKline, la **M72**. En este caso la candidata ha sido diseñada pensando en adultos sanos y se está probando en Sudáfrica. La vacuna se basa en la proteína recombinante AS-01 con el objetivo de inducir una fuerte respuesta celular como recuerdo de la tradicional BCG.

El campo de los diagnósticos se está centrando en el desarrollo de tests de orina porque las muestras son más fáciles de tomar y mantener que las de esputo. Con este tipo de sistemas se podrá detectar también la TB extra pulmonar y facilitar el diagnóstico pediátrico y de personas que también viven con VIH. Actualmente existen dos tipos de pruebas de orina en investigación. El primero está diseñado como una **tira reactiva** parecida a la prueba rápida del VIH, mientras que el otro está basado en el método de la PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) para detectar el ADN de la MTB. También se está investigando una tira reactiva que funcionaría con muestras de sangre en lugar de orina. Ambos tipos de tiras reactivas, investigadas por FIND, podrían llegar al terreno a mediados de 2012.

Hay dos fármacos en Fase III de investigación para tratar la TB y mejorar el régimen terapéutico. Uno es el **Gatifloxacin**, esponsorizado por la Comisión Europea, que está en Fase III de investigación clínica para comprobar su eficacia en el tratamiento de la tuberculosis de primera línea. Es un fármaco que inhibe las enzimas girasa y la topoisomerasa IV, esenciales para la supervivencia de las bacterias. El ensayo se está realizando en EEUU y Brasil.

También se está investigando la eficacia de **Moxifloxacin**. Es un medicamento de primera línea que inhibe una enzima del ADN, la girasa, esencial para que la bacteria sobreviva. Además, el moxifloxacin es un tratamiento compatible con el tratamiento antirretroviral y eficaz ante distintas resistencias farmacológicas. El ensayo clínico, llevado a cabo por TB Alliance, cuenta con la participación de 2.400 personas en 30 sitios diferentes repartidos por los continentes africano, latinoamericano y asiático.

En Fase II, para evaluar la seguridad y eficacia del producto, hay otros fármacos que podrían tener un impacto considerable en el control de la epidemia ya que podrían también ser eficaces contra cepas resistentes. Así el **TMC207**, de TB Alliance y la farmacéutica Tibotec, actúa sobre la enzima trifosfato de adenosina (ATP) de la MTB. La ATP es fundamental para la obtención de energía celular, por lo que si se inhibe la micobacteria no puede sobrevivir. El ensayo se está llevando a cabo en Asia, Europa del Este y América del Sur, con la participación de 225 personas. Por su parte, el **OPC-67683**, de Otsuka Pharmaceuticals, se está estudiando con diferentes dosis para la MDR-TB. En el ensayo participan 430 personas con MDR- TB en distintos sitios: China, Estonia, Japón, República de Corea, Letonia y Filipinas.

En España, la farmacéutica Archivel Pharma está desarrollando una vacuna terapéutica, la **RUTI**. La candidata entrará en Fase II a finales de 2009, para analizar su eficacia y seguridad, en personas con VIH y TB. Esta vacuna es la primera poliantigénica (se basa en varias cepas y expresa varios antígenos) diseñada para el tratamiento de la infección latente de TB y podría ayudar a reducir el tiempo de tratamiento a un mes.

Ética en ensayos clínicos: el fin nunca puede justificar los medios

La importancia de los ensayos clínicos para el avance de la ciencia médica es indiscutible ya que, gracias a las personas que prueban el producto candidato, se puede determinar si es seguro y eficaz para administrarlo a parte de la población. Sin la participación de estas personas muchas enfermedades, hoy en día curables, seguirían siendo letales.

Sin embargo, el fin no puede justificar los medios en ningún caso, por lo que no se puede investigar a costa de la salud y la vida de aquellos y aquellas que participan en el ensayo. Este principio básico no estaba garantizado hasta el fin de la II Guerra Mundial cuando se creó el Código de Nuremberg (1949) con el propósito de que no se reproduzcan los experimentos inhumanos realizados en personas por el régimen nazi. Éste recoge una serie de principios que asentaron las primeras normas éticas sobre la experimentación con seres humanos.

Hay varios documentos vigentes sobre cómo preservar los derechos de los participantes y garantizar que un ensayo clínico sea ético. Todos estos documentos se basan en tres principios básicos:

- **Respeto por las personas**. Las personas son seres autónomos capaces de tomar sus propias decisiones de forma libre, para lo que es fundamental que reciban la información completa sobre el estudio de forma comprensible. De este principio deriva el proceso de consentimiento informado de los ensayos clínicos.

- **Beneficencia**. Se han de maximizar los beneficios de los participantes y minimizar los posibles riesgos, siendo conscientes de que la I+D puede suponer cierto riesgo. De aquí surgiría la obligación que los voluntarios reciban el mejor estándar de cuidados que haya en ese momento. Por ejemplo, una persona con TB debe recibir el mejor tratamiento disponible y no placebo en la investigación de un nuevo fármaco.

- **Justicia**. Es fundamental que el criterio de inclusión no sea que la población es de fácil acceso, su disponibilidad e incluso su vulnerabilidad. Cualquier estrategia debería ser probada en la población o poblaciones a las que va dirigidas para garantizar su seguridad, eficacia y aceptabilidad.

Actualmente, la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial, es el referente más importante sobre ética y protección de las personas durante los ensayos clínicos. Existen también otros documentos como las Guías de Buenas Prácticas Clínicas, con las que la Conferencia Internacional de Armonización busca tener un documento internacional de consenso. Además, desde el nacimiento de los partenariados público-privados hay un creciente interés en definir y potenciar la participación comunitaria como mecanismo que garantice la ética, un elemento hasta ahora poco tratado. En este sentido, ONUSIDA y AVAC redactaron las Guías de Buenas Prácticas de Participación Comunitaria que, aún estando centradas en el VIH, pueden servir de modelo para ensayos clínicos de otras áreas, incluida la TB. Hoy en día, estas guías y recomendaciones son ampliamente seguidas aunque no todas son igual de estrictas. Sin embargo, todos los documentos establecen los mínimos éticos necesarios para garantizar la seguridad de los participantes.

La tuberculosis desde el terreno: el trabajo de Médicos Sin Fronteras

Hablar de brechas en la investigación y de falta de herramientas para responder a la TB no tendría sentido si no se correspondiese con la realidad sobre el terreno. Por ello, la experiencia de más de 30 años de Médicos Sin Fronteras (MSF) en el terreno es parte fundamental para conocer las necesidades existentes en las poblaciones más afectadas.

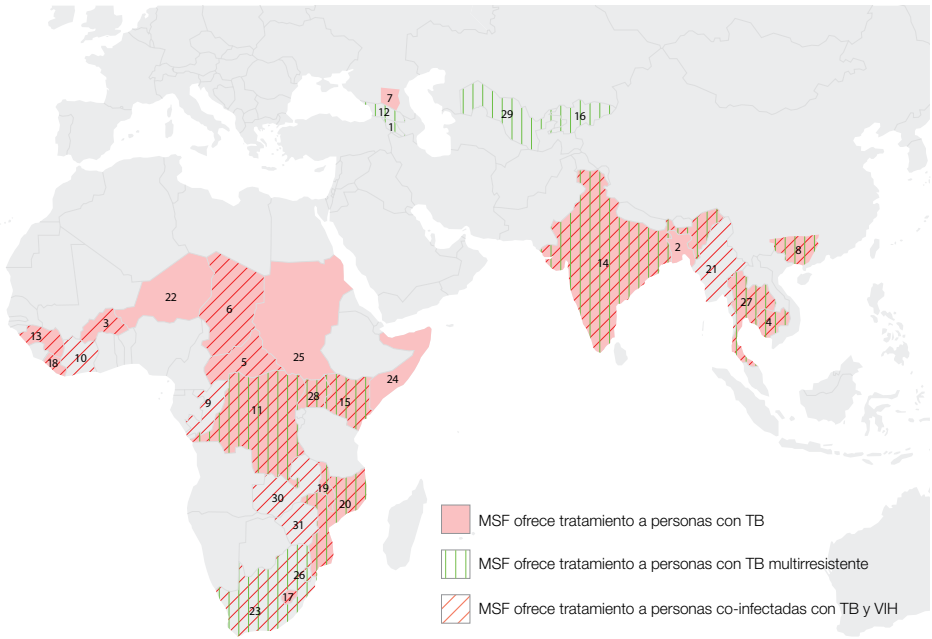
Desde su inicio, MSF ha tenido programas para tratar la TB . Hoy en día, la organización trata pacientes en distintas zonas de 31 países, desde barriadas urbanas a zonas rurales, cárceles o campos de refugiados. En 2007, MSF trató por tuberculosis a más de 25.000 personas y, de acuerdo con su testimonio, los casos siguen aumentando.

Trabajar de primera mano con la enfermedad implica toparse a diario con las dificultades que impone la falta de diagnósticos, tratamientos o prevención para responder adecuadamente a la enfermedad. Por ello, MSF no solamente denuncia la necesidad de Investigación y Desarrollo (I+D) en TB sino que se implica en utilizar las mejores opciones como en el caso de los diagnósticos. Actualmente, la mejor alternativa al microscopio, un método que tiene muchas limitaciones, es la técnica del cultivo, que da resultados más precisos aunque tarda más tiempo (hasta ocho semanas). También existen otros métodos de cultivo más rápidos, uno de ellos es el TLA (ver diagnósticos) que está introduciendo MSF en un proyecto piloto en Kenia y que tarda entre ocho y diez días en dar los resultados.

En cuanto a los tratamientos actuales, su duración (entre seis y ocho meses) y sus efectos secundarios dificultan que los pacientes puedan terminarlos. Cuando el tratamiento se realiza de forma parcial o anómala, se puede desarrollar la tuberculosis farmacorresistente o sus formas más complejas, MDR y XDR respectivamente. Éstas son mucho más complejas de curar incluso cuando el tratamiento se da con apoyo y con recursos, como es el caso de los programas de MSF. Entre 1999 y 2005, el 52% de los pacientes con tuberculosis farmacorresistente, en proyectos de MSF del Cáucaso, Asia Central y Tailandia, completaron su tratamiento o se curaron. El 12% murieron y el 18% no consiguió terminar el tratamiento por su larga duración o por su toxicidad. El otro 18% restante, o bien está todavía completando su tratamiento, o bien su tratamiento ha fallado.

Foto: © TB Alliance / Eric Miller. Cape Town, Sudáfrica.

1 Armenia
2 Bangladesh
3 Burkina Faso
4 Camboya
5 República del África Central
6 Chad
7 Federación Rusa (Chechenia)
8 China (Guangxi)
9 Congo Brazzaville
10 Costa de Marfil
11 República Democrática del Congo
12 Georgia
13 Guinea
14 India
15 Kenia
16 Kirguistán
17 Lesotho
18 Liberia
19 Malawi
20 Mozambique
21 Myanmar
22 Niger
23 Sudáfrica
24 Somalia
25 Sudan
26 Swazilandia
27 Tailandia
28 Uganda
29 Uzbekistán
30 Zambia
31 Zimbabue

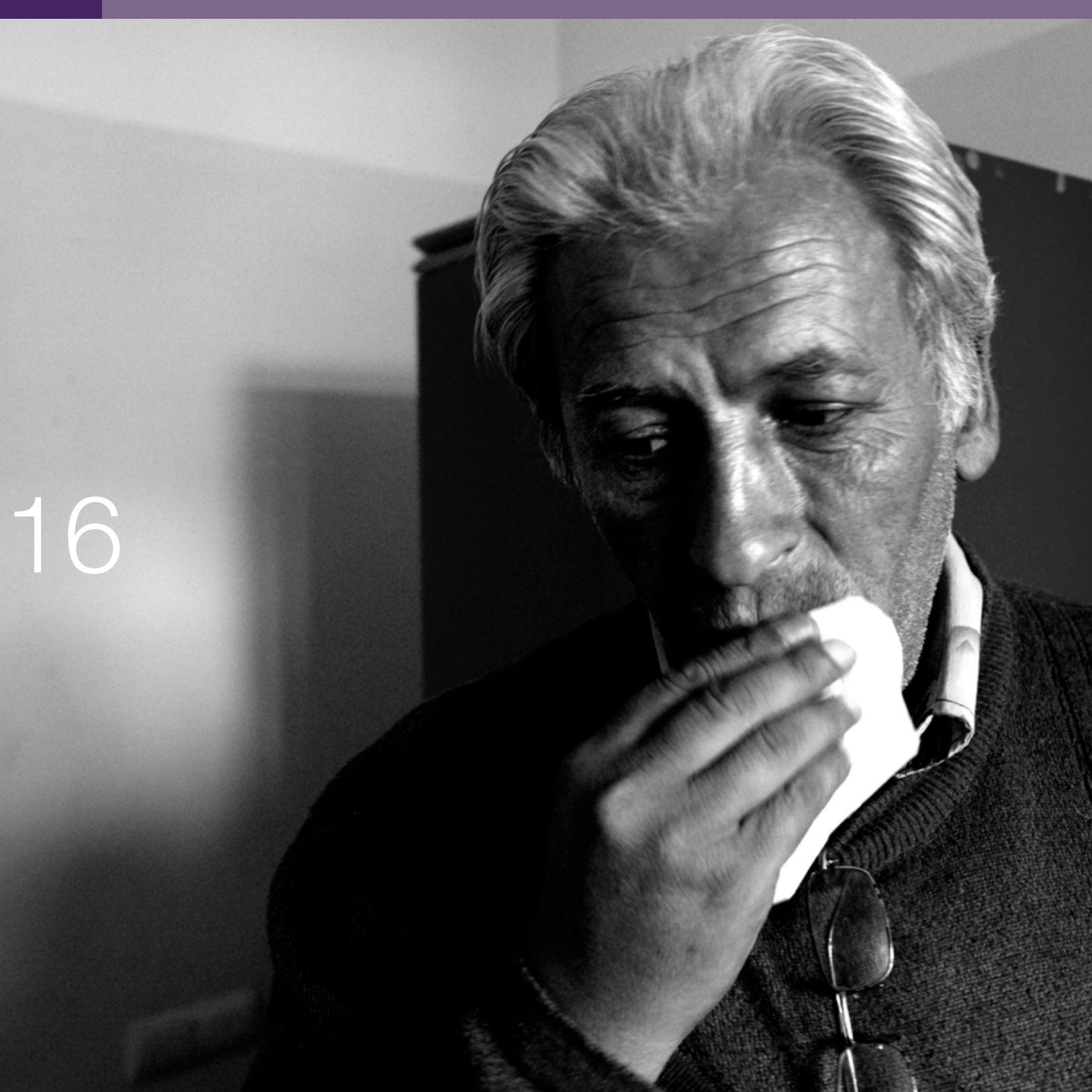


MSF atiende cada vez a más personas con tuberculosis multirresistente: de 11 pacientes en 2001 ha pasado a 574 pacientes en 2007 en 12 proyectos diferentes en países como Uzbekistán, Georgia, Armenia, Kenia y Sudáfrica. Además, a pesar del trabajo de la organización, se dan casos en los que pacientes con MDR-TB desarrollan la XDR-TB. Por ejemplo, en Sukhumi, Georgia, el 13% de pacientes de MDR-TB desarrollaron XDR-TB a pesar de estar bajo tratamiento y seguimiento en programas de MSF.

Los desafíos de la TB se multiplican cuando se trata de pacientes que además viven con el VIH. En África sub-sahariana, donde hay una alta prevalencia de VIH, la TB está causando estragos entre la población y, en 15 años, se han triplicado los nuevos casos de TB en estos países. Dado el alto riesgo de co-infección en lugares con una alta prevalencia de VIH, MSF apuesta por integrar los tratamientos de la TB y del VIH en sus proyectos lo que permite el diagnóstico temprano de cualquiera de las dos enfermedades y asegurar un seguimiento efectivo de los tratamientos combinados. Para ello, ha establecido clínicas donde se pueden tratar las dos enfermedades en el mismo lugar.

Desde el terreno y la experiencia, MSF deja claro que urge aumentar el acceso a los tratamientos, extender a todos los lugares necesarios los programas de TB y de TB farmacorresistente, suministrar los medicamentos de segunda línea, integrar los cuidados de TB y VIH, y priorizar la investigación en TB y el desarrollo de nuevas herramientas y accesos.

Mapa: MSF, Tuberculosis: New Faces of an Old Disease. CAME. Página 4.



La brecha de financiación de la I+D en tuberculosis

Existe un claro déficit de inversión en Investigación y Desarrollo (I+D) en enfermedades prevalentes como el VIH/Sida, la malaria o la TB, pandemias que matan a más de seis millones de personas en el mundo cada año. Es un hecho que no contamos con las herramientas necesarias para reducir el impacto de estas pandemias y que la I+D tiene que ser parte de nuestra respuesta. Sin embargo, de los 1.556 medicamentos puestos en el mercado entre 1975 y 2004, apenas 20 han sido para estas enfermedades prevalentes. Poco más del uno por ciento.

Se han hecho esfuerzos ya que la inversión en I+D en este ámbito se ha cuadriplicado respecto a 1990, pero pese a ello, sigue en vigor lo que se ha llamado la Brecha 10/90: que el 90 por ciento del dinero invertido en I+D en salud se gasta en problemas de salud que afectan a menos del 10 por ciento de la población mundial.

El caso de la TB es especialmente grave. Según Treatment Action Group (TAG), una organización de activistas de EEUU, se necesitan 2.000 millones de dólares al año hasta 2015 en I+D de TB para poder desarrollar las va-

Foto: Programa de TB de MSF en Ereván, Armenia. © Juan Carlos Tomasi. Armenia.

cunas, nuevos tratamientos y sistemas de diagnóstico, así como investigación operacional para poder contar con nuevas herramientas más efectivas. Sin embargo, apenas se están invirtiendo 50 millones de dólares cada año, por lo que, de seguir así, sólo se habrá cubierto el 25 por ciento de las necesidades en el 2015.

¿Cómo es posible que una enfermedad que mata a 5.000 personas cada día no cuente con la atención necesaria? La respuesta es la falta de incentivos para la iniciativa privada. Las empresas farmacéuticas, orientadas a la obtención de beneficios, no se implican en la investigación de productos que no tienen garantizado un mercado con capacidad adquisitiva.

El mercado se mueve por las plusvalías que se obtengan. El gasto público de los países industrializados en medicamentos es de 256 dólares por año, pero en la mayoría de los países en vías de desarrollo, es de 20 por persona y año. En África subsahariana, es de menos de 6 dólares por persona y año. Aquí, no hay incentivo económico.

Por lo que, si las leyes del mercado no pueden llevarnos al desarrollo de nuevas tecnologías para las enfermedades de la pobreza las estructuras actuales y las formas de innovar y de financiar la innovación deben ser examinadas.

18

Los partenariados desarrolladores de producto (PDP)

Los partenariados desarrolladores de producto (PDP) son unas asociaciones público-privadas sin ánimo de lucro que agrupan a distintos actores como centros públicos de investigación, compañías farmacéuticas, Gobiernos, sociedad civil, fundaciones privadas, etc. Su principal objetivo es desarrollar herramientas de salud para enfermedades prevalentes y olvidadas que sean seguras, efectivas y accesibles.

Este modelo permite potenciar las cualidades de lo público y de lo privado: el conocimiento científico y de desarrollo de la iniciativa privada con la supervisión, transparencia, colaboración y no ánimo de lucro de la parte pública con el fin de conseguir bienes de salud pública. Además, el trabajo de los PDP en los países en desarrollo aporta un beneficio indirecto al fortalecimiento de los sistemas de salud entre otras cosas porque implica muy de cerca a los actores locales y porque fomenta la colaboración y esfuerzos compartidos tanto de países en desarrollo como de países industrializados.

La accesibilidad es crucial. Al funcionar como empresas biomédicas sin ánimo de lucro, no sólo trabajan para que el producto sea seguro y eficaz, sino que tiene que ser accesible. Esto significa que el precio del producto ha de ser asumible para las poblaciones que lo necesitan, y debe carecer de patentes. Además, su proceso de desarrollo tiene que estar adaptado a las necesidades de las poblaciones más afectadas (que sea eficaz frente a las variantes predominantes de los virus), y adaptado a las realidades de distribución (que no requiera cadena de frío en el transporte y almacenaje o que tenga en cuenta que no siempre hay electricidad para los sistemas de diagnóstico, entre otras).

El desafío es por lo tanto lograr movilizar recursos y esfuerzos hacia la I+D que permitan cubrir las necesidades existentes. Una de las vías es la de desligar el precio del producto del desarrollo del mismo con el fin de lograr herramientas a precios accesibles. En este contexto, los partenariados desarrolladores de productos (PDP) han logrado movilizar recursos adicionales para la I+D para acelerar el desarrollo de bienes de salud pública que sean accesibles a las personas que los necesitan. En el campo de la tuberculosis, hay tres principales PDP:

Aeras, Fundación Mundial para una Vacuna de la Tuberculosis

En el caso de la prevención, Aeras trabaja para desarrollar una nueva vacuna preventiva para la TB más eficaz, que se pueda utilizar en cualquier grupo de edad, que sea accesible, fácil de conseguir y adoptada globalmente.

En la actualidad, Aeras trabaja para desarrollar vacunas siguiendo una estrategia de inmunización-refuerzo que es muy prometedora a la hora de abordar la prevención de la enfermedad, ya que induce una fuerte respuesta inmunológica celular en las personas. Dentro de este marco, el objetivo concreto de la entidad es desarrollar, probar, obtener la autorización de comercialización, manufacturar y distribuir universalmente al menos dos nuevos regímenes de vacunación de la TB siguiendo la estrategia inmunización-refuerzo para el 2016. El primer régimen de vacunación está orientado hacia la infancia, mientras que el segundo sería para adolescentes.

TB Alliance, Alianza Mundial para el desarrollo de nuevos tratamientos de Tuberculosis

Por su parte, TB Alliance se centra en desarrollar nuevos fármacos para la TB de forma que los tratamientos sean de corta duración, sean efectivos ante cepas de la TB resistentes a los fármacos o que lo puedan llegar a ser, y sean también compatibles con las terapias antirretrovirales para los pacientes co-infectados por VIH y TB, además de mejorar los tratamientos para la infección latente.

Foto: © Bruno De Cock / MSF. Angola.

En estos momentos, TB Alliance cuenta con la lista más extensa de candidatos a tratamientos de la TB que ha existido jamás y tiene tres candidatos en ensayos clínicos, mientras que otros miles de componentes están siendo analizados, sintetizados y optimizados en estudios preclínicos. De esta forma, TB Alliance espera reducir la cura de la TB primero de seis meses a cuatro y luego a sólo dos meses. El objetivo a largo plazo es una cura de corta duración, inferior a las dos semanas, similar a los tratamientos para otras infecciones bacterianas. Con ello, se lograría mejorar la adherencia a los fármacos, aumentar las tasas de curación, reducir los efectos secundarios, mejorar el coste-eficacia de nuestras intervenciones y, sobre todo, salvar millones de vidas.

FIND, Fundación para el Desarrollo de Instrumentos de Diagnóstico Innovadores

20

FIND se dedica a desarrollar nuevos sistemas de detección y diagnóstico que sean más fáciles de utilizar, seguros, fiables y con un bajo coste de producción y distribución. Actualmente, la entidad está centrada en encontrar nuevas técnicas diagnósticas para tres enfermedades asociadas a la pobreza: la TB, la malaria y la tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño.

FIND persigue estos objetivos fomentando la colaboración y esfuerzos compartidos tanto de países en desarrollo como de países industrializados. Un buen diagnóstico es el primer paso para restablecer la salud de las personas y asegurar la utilización eficiente de los recursos sanitarios existentes. En este sentido, la mejora del diagnóstico permitiría optimizar secundariamente las intervenciones preventivas y facilitar la elección del régimen terapéutico apropiado, ayudando al control de los focos pandémicos.

El papel de los gobiernos

El modelo PDP ha logrado avances que han permitido, por ejemplo, tener una cartera de candidatos a tratamientos que antes era inexistente o que se haya iniciado el primer ensayo de Fase IIb para una vacuna de la TB en más de 80 años. Ahora bien, sigue siendo insuficiente para lograr controlar la enfermedad.

Por una parte, el modelo PDP, como cualquier otro mecanismo, no puede ser la única solución ya que la investigación necesita de abordajes diversos para optimizar los resultados. Por otra, la brecha financiera sigue siendo abismal y frena la capacidad de desarrollo de los centros de investigación implicados.

Por ejemplo, la brecha financiera de Aeras, TB Alliance y FIND hasta el 2014 es de unos 300 millones de euros de un total de 700 millones de euros requeridos para cumplir sus planes. Esta brecha debe ser cubierta si queremos, por ejemplo, alcanzar el objetivo de contar con la primera vacuna de la TB después de la BCG para el 2016.

Los gobiernos tienen una responsabilidad clave que no están asumiendo, tal y como recuerda la organización de activistas TAG al afirmar que el compromiso de los gobiernos integrantes de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo económico (OCDE) “sigue siendo inadecuado y muy decepcionante”.

Foto: Programa de TB de MSF en Ereván, Armenia. © Juan Carlos Tomasi. Armenia.

En este sentido, Planeta Salud ha presentado al Gobierno español una propuesta apoyada por la Coordinadora Española de ONG de Sida (CESIDA) y Médicos Sin Fronteras (MSF) para que se implique en los esfuerzos de I+D en la TB apoyando con 7 millones de euros anuales en los próximos cinco años a los tres PDP que trabajan en nuevas herramientas para esta pandemia. Este documento se basa en la propia estrategia española de cooperación a través del Plan Director de Cooperación al Desarrollo (2009-2012) y la Estrategia de Salud de la Cooperación Española que establecen la necesidad de emprender acciones frente a una pandemia que frena el desarrollo de los países y que está íntimamente relacionada con la pobreza.

De esta forma, al apoyar la I+D en los tres frentes de prevención, tratamientos y sistemas de diagnósticos, el Gobierno español asumiría un papel de liderazgo en cooperación mostrando su firme compromiso por una pandemia que mata a 1,75 millones de personas al año e incentivando a los demás países industrializados a mostrar su implicación en la salud mundial y el desarrollo de una forma coherente, eficaz y equilibrada.

Durante años, la TB ha permanecido olvidada para los países industrializados, la industria farmacéutica, la comunidad científica y activistas en salud de todo el mundo. En consecuencia, la TB ha aprovechado esa falta de atención para continuar expandiéndose y causar la muerte de millones de personas. Tras muchos esfuerzos, poco a poco se están uniendo iniciativas, personas y organizaciones que han priorizado la construcción de una respuesta integral a la TB con el acceso a tratamientos existentes, el fortalecimiento de los sistemas de salud y, como hemos visto a lo largo de este documento, la promoción de la I+D de herramientas de salud adecuadas para la TB. Una respuesta que sólo será posible con la colaboración de todas las personas, instituciones y gobiernos para asumir nuestra responsabilidad en lograr un futuro sin tuberculosis.

Bibliografía

AVAC, Global Advocacy for HIV prevention. Ethics. Última visita noviembre 2009. http://www.avac.org/ht/d/sp/i/184/pid/184

Declaración de Helsinki (versión enmendada de Octubre de 2008), Asociación Médica Mundial. Última visita noviembre 2009. http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html

Drug Development for Neglected Diseases: a Deficient Market and a Public-Health Policy Failure, Patrice Trouillier et al. 359 Lancet, 2188 (2002). [cifras actualizadas por Chirac P, Torreele E, 2005, presentado para su publicación].

Informe Global Tuberculosis Control 2009, Organización Mundial de la Salud (OMS). Noviembre 2009. www.who.int/tb/.../global.../2009/.../index.html

Informe Women and Health, Organización Mundial de la Salud (OMS). Noviembre 2009. http://www.who.int/gender/women_health_report/en/index.html

Médicos Sin Fronteras, La crisis de Investigación y Desarrollo en el campo de las enfermedades olvidadas, Campaña para el acceso a medicamentos esenciales.

Médicos Sin Fronteras, The underfunding of TB research across Europe, Campaña para el acceso a medicamentos esenciales.

NAM organization, Reino Unido. Última visita noviembre 2009. http://www.nam.org.uk/cms1038153.aspx

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, de los National Institutes of Health, EEUU. Última visita noviembre 2009. http://www3.niaid.nih.gov/topics/tuberculosis/

OECD, Coherence for Health, Innovation for new medicines for infectious diseases, OECD Publishing, Paris, 2009, 147 p.

Planeta Salud, Por una política pública de respuesta a la TB en la cooperación española, Barcelona, 2009. Se puede solicitar más información escribiendo a info@planetasalud.org

TAG, Tuberculosis Research and Development: A critical analysis of Funding Trends, 2005-2007. An update. New York, EE UU, Marzo 2009. Disponible en: http://www.treatmentactiongroup.org/uploadedFiles/About/Publications/TAG_Publications/2009/2009 20TB%20web%20new.pdf

Planeta Salud
Nuevos Instrumentos para el desarrollo

Planeta Salud es una ONG sin ánimo de lucro que trabaja en el ámbito de la salud global y la cooperación internacional defendiendo la investigación y desarrollo de nuevos productos de salud (vacunas, tratamientos, diagnósticos) en las tres enfermedades de la pobreza: el VIH/Sida, la tuberculosis y la malaria. Para ello, Planeta Salud trabaja para que el Gobierno español apoye económica y políticamente la I+D en salud a través de sus políticas de cooperación al desarrollo.

= I+D en salud

Fotos de portada (de izquierda a derecha):

Mujer y su hijo en una sala de verificación de casos de SATVI. © Aeras Global TB Vaccine Foundation, Sudáfrica.

© TB Alliance / Douglas Engle. Brasil.

© Bruno De Cock / MSF. Angola.

Planeta Salud
Nuevos instrumentos para el desarrollo

Avenida Meridiana 278
Esc. B, entresuelo 2ª
08027 Barcelona (España)
www.planetasalud.org
e-mail: info@planetasalud.org

Producción: Planeta Salud
Diseño: Otto Lerma
Impreso en Barcelona (España)
Esta obra se puede copiar, distribuir y comunicar públicamente siempre y cuando se cite explícitamente la fuente.