

Presente y Futuro de las Enfermedades Tropicales

Redacción

Las enfermedades tropicales, algunas de ellas llamadas enfermedades olvidadas, constituyen en la actualidad un grave problema sanitario a escala mundial. En los últimos años hemos asistido a un importante aumento de flujos migratorios internacionales que ha facilitado el intercambio de enfermedades consideradas hasta ahora exclusivas de países en vías de desarrollo. De todo ello se habló en la Jornada "Presente y Futuro de las Enfermedades Tropicales", cuyo objetivo final fue abordar la investigación básica que se está produciendo en estas enfermedades y, por otra parte, hablar sobre el impacto que tienen tanto en países en vías de desarrollo como en España

"Son enfermedades olvidadas, pero sólo por nosotros, no allí donde son prevalentes", afirmó Jerónimo Pachón, Director General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación de la Consejería de Salud y Bienestar Social de la Junta de Andalucía. Pachón nombró algunas de las más conocidas "malaria, leishmaniasis o enfermedad de Chagas", para las que apenas hay opciones farmacológicas. Y advirtió que algunas, como el Chagas, "son un verdadero problema en algunos países, en España debido especialmente a los flujos migratorios".

"Las más olvidadas de las enfermedades olvidadas". Así definió Dolores González Pacanowska, Profesora de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), del Instituto de Parasitología y Biomedicina, a las enfermedades tropicales desatendidas. González Pacanowska dijo que la mayoría están relacionadas con la "pobreza, la estigmatización y la exclusión social" y, por eso, "no reciben la atención necesaria del mundo desarrollado, que es donde se hace la investigación de primera línea que genera el conocimiento necesario para su tratamiento".

Se calcula que las enfermedades tropicales desatendidas afectan a casi mil millones de personas; su impacto va más allá de la salud, ya que impiden el desarrollo socioeconómico de los países afectados. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) hay 17 enfermedades olvidadas, aunque algunas se han caído de la lista, como el VIH/SIDA, tuberculosis y malaria. Permanecen el dengue, rabia, tracoma causante de ceguera, la úlcera de Buruli, las treponematosis endémicas (pian), la lepra, la enfermedad de Chagas, la tripanosomiasis africana humana o enfermedad del sueño, la leishmaniasis, la cisticercosis, la dracunculosis o enfermedad del gusano de Guinea, la equinococosis, las infecciones por trematodos transmitidas por los alimentos, la filariasis linfática, la oncocercosis o ceguera de los ríos, la esquistosomiasis (bilharziasis) y la helmintiasis transmitidas por el suelo (gusanos intestinales).

Afortunadamente la situación está cambiando: "existen nuevas perspectivas de control y tratamiento, debido a una concienciación global que asume que el control de estas enfermedades supondrá el fin de la pobreza de estos países". Así, las "estrategias de control y la investigación en I+D se han multiplicado por 4 o 5 en los últimos 20 años". Las cifras lo corroboran: se ha pasado de una inversión en investigación de dos mil seiscientos millones de dólares en 2007 a tres mil cien millones en 2010. "Y en este cambio de conciencia están implicados gobiernos, ONG, industria farmacéutica, fundaciones, etc.", señaló la investigadora.

Pero, advirtió, no solo hacen falta "vacunas y tratamientos", sino también "estrategias" que incluyan nuevos conceptos: "diagnóstico y tratamiento adecuados, lucha a nivel de vectores-transmisores, medidas de sanidad veterinaria, agua potable, etc. Y, desde luego, accesibilidad a los tratamientos, a los diagnóstico y mayor coordinación".

La experta se centró, por su gran impacto y por ser las más necesitadas en estrategias de control y de nuevos medicamentos, en la enfermedad de Chagas, la enfermedad del sueño

y la leishmaniasis. La leishmaniasis es endémica en 98 países, la enfermedad de Chagas en 21 países de Latinoamérica y afecta a casi 10 millones, y la enfermedad del sueño es endémica en 36 países de África y mortal si no se trata. “No hay duda de que hacen falta nuevos fármacos”, dijo González Pacanowska. En muchos casos no hay tratamientos y en los que sí los hay, resultan “poco eficaces”. Y, además, para tratar de erradicarlas se precisan fármacos con un “nuevo perfil farmacológico”. Pero, reconoció, a la hora de diseñar nuevos medicamentos, especialmente para las enfermedades protozoarias, hay una serie de condicionantes que dificultan la labor: el tipo de parásito –distintas especies–; el área donde se localiza la enfermedad –diferentes localizaciones geográficas–; el estado clínico del paciente; enfermedades adicionales, etc. “Buscamos fármacos seguros, eficaces, activos, por vía oral, tratamientos cortos, baratos, que se puedan usar en niños y embarazadas, estables a temperatura ambiente... Casi imposible de conseguir”, indicó González Pacanowska.

Porque es indudable que existe un *gap* en innovación cuando se compara la investigación en fármacos para enfermedades tradicionales con la de las olvidadas. Frente a miles de dianas terapéuticas ya validadas para las primeras, apenas hay unas pocas en el caso de las olvidadas. “Necesitamos –afirmó– una base para hacer un diseño mucho más racional y tenemos que hacer un esfuerzo en genómica funcional, pero también precisamos modelos de la enfermedad”.

La experta desgranó algunos datos sobre el Trypobase, un proyecto del CSIC, financiado por la UE, cuyo objetivo es el desarrollo de fármacos para enfermedades producidas por kinetoplastidos. “Nos hemos centrado en tres: enfermedad del sueño, Chagas y leishmaniasis y en aquellos compuestos más activos”.

Como reflexión final, González Pacanowska señaló que el futuro pasa por un “mayor número de dianas terapéuticas validadas, tanto química como genéticamente. Sin embargo –dijo–, la aproximación fenotípica es la que está dando lugar a series químicas nuevas con actividad in vivo y con propiedades farmacológicas adecuadas”.

Una nueva generación de antimaláricos

Y precisamente en esto es lo que está trabajando GSK. F. Javier Gamo, Project Leader del Programa de antimaláricos de GSK, habló de la necesidad de disponer de nuevos antimaláricos. El último fármaco nuevo, la atovuona o malarone, se comercializó hace más de 15 años y en este periodo se han desarrollado resistencias a todos los fármacos disponibles, incluso para los últimos en llegar, las artemisininas. “Cuando estos fármacos fracasen, ya no habrá ninguno eficaz”, avisó Gamo.

¿Pero cómo buscar nuevos fármacos? Gamo explicó que existen dos aproximaciones: la primera es identificar una diana validada, desarrollar un ensayo, hacer un cribado de millones de compuestos y, si todo va bien, se puede hacer un proyecto para identificar un candidato. Esta ha sido la fórmula tradicional y, como reconoció Gamo, la productividad ha sido bastante pobre. “La razón principal es que somos muy buenos encontrando inhibidores potentes frente a la enzima, pero luego fracasan en la célula entera. Por eso, ahora se empieza desde este momento, y se ensayan los compuestos directamente sobre el patógeno”. La ventaja del cribado fenotípico, detalló Gamo, está en que simultáneamente se trabaja sobre todas las dianas buenas en el parásito, y en que los inhibidores son activos contra la diana seleccionada en su entorno celular, “algo mucho más real”.

No obstante, hacer un cribado con millones de compuestos en el caso del *P. Falciparum* es complejo, aunque posible. “Tuvimos que desarrollar un ensayo para identificar la actividad del parásito, con el objetivo de diferenciarla de la del hospedador; después tuvimos que acoplarlo a formatos de alta densidad y empezamos a trabajar con la colección de cribados de GSK, más de 2 millones de compuestos. Los compuestos –explica– debían ser activos en más del 80% a concentración baja, un corte muy exigente; así identificamos 13.000

compuestos (un tasa de éxito del 0,6%). Además, probamos su potencia en cepas multirresistentes, y más del 60% seguían siendo muy potentes”. Fruto de este trabajo se crea el TCAMS (*Tres Cantos Antimalarial Set*), con 13.533 compuestos, una información que ha sido liberada y depositada en bases de datos públicas.

El siguiente paso es usar esta información para desarrollar fármacos, lo que plantea dos cuestiones fundamentales: ¿cómo seleccionar los mejores hits? Y ¿qué tipo de moléculas queremos tener?

Para dar respuesta a la primera cuestión, explica Laura Sanz, investigadora de Malaria en GSK, hay que buscar moléculas que tengan “algo diferencial” y con un “efecto rápido y drástico” sobre la viabilidad de los parásitos. “Se trata de que los medicamentos eliminen cuanto antes el parásito en el paciente, y así reducir el riesgo de resistencias”. Pero también, aseguró, trabajamos en eliminar la posibilidad de transmisión del parásito. Por eso, “buscamos compuestos que tengan actividad en la fase asexual, pero también en la sexual”. Y, lo más importante, dijo, trabajamos en la búsqueda de compuestos que sean “activos en el ser humano”. El problema es que los modelos animales sobre los que se investiga son ratones y muchas veces se fracasa en el paso de animal a humano. “Hemos desarrollado un modelo de ratón humanizado –ratones inyectados con eritrocitos humanos– y les hemos aplicado una infección con el *P. falciparum* para ensayar la eficacia de los compuestos –que se aplican por vía oral– en un modelo in vivo”.

En cuanto a las estrategias a seguir, Gamo indicó que hasta ahora se ha trabajado en exclusiva en el ciclo intraeritrocítico del *P. falciparum*, que es precisamente el estadio que provoca la enfermedad y sus síntomas. Sin embargo, el ciclo es mucho más complejo. “Estamos interesados en compuestos en esta fase, que sean tan buenos como o mejores que la artemisina, pero también trabajamos en aquellos que actúen en las fases sexuales para evitar la transmisión”.

Carga de la enfermedad

Según Jorge Alvar, experto en enfermedades tropicales, las enfermedades se puede dividir en tres tipos: “atendidas”, que afectan tanto al primer como al segundo y tercer mundo, para las que hay tratamientos y mucha inversión en I+D, aunque también mucha desigualdad; “rescatadas”, más que nada por la vergüenza que daban por su elevada mortalidad, como el SIDA, la tuberculosis y la malaria; y las “desatendidas”, propias de los países pobres, y aquí es donde se encuadran las enfermedades tropicales desatendidas, para las que apenas hay inversión, ni pública ni privada.

Alvar se refirió la “carga de estas enfermedades”. La carga de enfermedad, medida por el tiempo de hospitalización y mortalidad (años de vida saludables perdidos por discapacidad o AVAD), representa el 25% de todo el peso de las enfermedades infecciosas en el mundo, dijo. Así, en Octubre de 2010 la OMS publicó el I Informe Global de Enfermedades Tropicales, en el que se subraya su importancia y un aspecto “éticamente preocupante”. Si muchas de ellas son curables y tratables, “¿por qué permitimos que siga muriendo gente?”, se preguntó Alvar.

Recordó el experto que son enfermedades que se ceban especialmente en las mujeres -hay 600 millones de mujeres infectadas con una o más enfermedad tropical-. “Son discriminadas, excluidas de la educación y el trabajo”. Y aun así, estos datos no parecen significar nada para los países más ricos. Porque, por ejemplo, señaló, en diabetes se invierte 100 dólares para resolver un AVAD, mientras que en una enfermedad tropical esta cifra no es mayor de 1 dólar.

Además, a pesar de que afectan a más de 1.500 millones de personas, son individuos sin voz, lo que dificulta su contextualización. Y por último, “desde el mundo occidental no las percibimos como riesgo, porque los enfermos no viajan”. El mundo occidental teme a las

enfermedades emergentes, las que saltan de los animales al hombre, pero no a las desatendidas, dijo Alvar. “No digo que no se investigue en éstas, pero hay una gran desproporción en investigación”. Como dijo la Directora General de la OMS: “estas enfermedades significan un sufrimiento humano mucho mayor que los 270 casos de gripe aviaria notificados en los tres últimos años. La clave es que no son una amenaza para la salud internacional”.

Pero hay razones para el optimismo. “Hemos avanzando en algunas –oncocercosis, lepra, gusano de Guinea, etc.–. Hay tratamientos eficaces y baratos”. Además, se está produciendo una implicación público-privada. Para este investigador hay dos hitos importantes en esta lucha: cuando Merck dona la ivermectina para la erradicación de la oncocercosis, y cuando Bill Gates funda la *Bill and Melinda Gates Foundation*. Gracias a todo ello, la OMS calcula que la siguiente enfermedad que se va a erradicar del planeta es o la polio o el gusano de Guinea.

Sin embargo en algunas enfermedades tropicales no hay herramientas para el diagnóstico ni para su tratamiento, además de las consabidas hay complicaciones logísticas. Y hablamos de medicamentos que tienen muchos efectos secundarios y que requieren atención hospitalaria y especializada. Y, para completar este panorama, solo hay donaciones para la enfermedad del sueño y para la leishmaniasis.

Por último, se refirió Alvar a la quimioterapia preventiva, “un concepto nuevo, similar a los programas de vacunación en los países desarrollados, pero incluso más barato”. Por 0,3 dólares, dijo, se pueden prevenir varias enfermedades. Y para finalizar, habló de la leishmaniasis, “una enfermedad ligada a la pobreza, que hasta 2007 no tenía reconocimiento político”.

El Chagas español

El Chagas es una enfermedad desatendida, tanto en los países pobres como en los ricos, afirmó Rogelio López-Vélez, Responsable de la Unidad de Medicina Tropical del Hospital Ramón y Cajal (Madrid). Se calcula que en todo el mundo, principalmente en América Latina, hay unos 10 millones de personas infectadas por el *Trypanosoma cruzi* y, aunque han pasado más de 100 años de su descripción, todavía no hay tratamientos, y el que hay tiene “miles de efectos secundarios”.

López-Vélez dibujó un nuevo y desconocido escenario del Chagas: la enfermedad importada. En los años 60 se publicaron los primeros casos importados de Chagas en EEUU y Japón, y en los 80 empezaron a verse en Europa. Un mapa publicado en *The Lancet* sugiere que en España habría entre 47.000 y 67.000 personas infectadas con Chagas y los últimos datos estiman que en España habría “40.000 personas infectadas, de los que sólo un 10% habría sido diagnosticado”. Esto ha hecho que los CDC europeos hayan considerado al Chagas como una enfermedad emergente y un gran problema de salud pública.

Para atajar este problema, López-Vélez considera esencial dar información a los migrantes, para que se hagan análisis de sangre; cribar a las poblaciones de riesgo y también hacer cribado en maternidades y embarazadas de población de riesgo, y educar sobre el Chagas a los profesionales de la salud. Pero el diagnóstico es muy complejo. En España, dijo López-Vélez, apenas se diagnostican casos en fase aguda; la mayoría se hace en la fase crónica, donde no hay apenas síntomas. Los más definitivos son problemas cardíacos, aunque también puede haber afectación gastrointestinal, por lo que, para el diagnóstico, hay que buscar la afectación cardíaca, con electro o ecocardiograma, y solo hacer pruebas del tubo digestivo si hay evidencias cardiológicas.

En cuanto al tratamiento, López Vélez, reconoció que hay que tratar el Chagas. “El problema es que no hay tratamiento, el más reciente es de los años 60. Han pasado 40 años y

no hay nuevos fármacos". Pero ¿tenemos que tratar a todos? La respuesta es que el 20% de los pacientes abandona el tratamiento por toxicidad por lo que, dijo, necesitamos una herramienta para definir quién va a tener afectación visceral y, por tanto, quién debe tratarse. "Y no la tenemos, lo que supone un grave retraso en la selección de los pacientes".

Como conclusión, López-Vélez señaló que necesitamos mejorar en el conocimiento, el cribado, facilitar el acceso al diagnóstico y el tratamiento y, desde luego, "más investigación para el desarrollo de biomarcadores y de nuevas drogas. El Chagas ha dejado sus fronteras naturales y está en auge".

Granada, 29/12/2012