
Contra el olvido

Luchando para mejorar el manejo y control de la leishmaniasis visceral, la enfermedad de Chagas y la tripanosomiasis humana africana

Créditos

Coordinación: Gemma Ortiz Genovese

Contribuciones del MSF international TriTryps Working Group:

Emilie Alirol, Lucia Brum, Francois Chappuis, Karen Day, Laurence Flevaud, Rachel ter Horst, Estrella Lasry, Nines Lima, Yolanda Muller, Gemma Ortiz Genovese, Pedro Pablo Palma, Julien Potet, Koert Ritmeijer

Edición: Phil Zabriskie

Producción: Carmen Vicente

Diseño gráfico: Lamosca

Impresión: Nova Era

-

Agradecimientos

A Manica Balasegaram y Olaf Valverde de la **Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi)**

A los trabajadores de MSF en el terreno, pacientes, instituciones y organizaciones involucradas en el control de las enfermedades tropicales desatendidas y el cuidado de los pacientes.

Foto de portada: © Anna Surinyach

Índice

4 Prefacio

9 Introducción

- 12 La “deficiencia de las herramientas” no es excusa para la falta de acción
- 17 Acceso a mejores métodos de diagnóstico y tratamiento
- 20 Mercados poco rentables, pacientes olvidados
- 25 Recomendaciones

29 Leishmaniasis visceral (kala azar)

- 31 Leishmaniasis visceral en el este de África: Estados frágiles, migración, VIH
- 36 Leishmaniasis visceral en el sur de Asia: la necesidad de contar con mejores tratamientos en el terreno
- Anexos
 - 40 · Ficha técnica sobre leishmaniasis visceral
 - 43 · Cronología del trabajo de MSF en leishmaniasis visceral

47 Enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana)

- 48 Modelos operacionales de intervención: Ampliación del acceso al tratamiento
- 50 Pruebas de diagnóstico rápido (RDT) y una prueba de curación: ¿Qué ofertas hay para el diagnóstico de Chagas?
- 52 Tratamiento antiparasitario para los pacientes de Chagas: ¡Es posible!
- Anexos
 - 56 · Ficha técnica sobre enfermedad de Chagas
 - 59 · Cronología del trabajo de MSF en la enfermedad de Chagas

63 Tripanosomiasis humana africana (enfermedad del sueño)

- 66 Del melarsoprol al NECT, una revolución en el tratamiento de la segunda fase de la THA
- 68 El desafío del control de la THA en zonas de conflicto
- 70 La eliminación global y sostenible de la THA en el mundo: un largo camino por recorrer
- 72 Perspectiva sobre el manejo clínico de la THA
- Anexos
 - 74 · Ficha técnica sobre tripanosomiasis humana africana
 - 77 · Cronología del trabajo de MSF en tripanosomiasis humana africana
- 78 · Ficha técnica sobre úlcera de Buruli

Prefacio

Afectan a millones de personas y causan la muerte de decenas de miles cada año. A pesar de ello, la leishmaniasis visceral, la enfermedad del sueño y el mal de Chagas apenas suscitan la atención de las compañías farmacéuticas, de los responsables políticos o de los grandes medios de comunicación.

Niños en una fila para la realización de exámenes de enfermedad del sueño en una de las comunidades remotas a las que se desplazan las clínicas móviles. República Centroafricana, 2011.



En este mismo instante, hay cientos de miles de personas que necesitan un tipo de ayuda muy concreta. Sabemos dónde se encuentran, probablemente. Sabemos lo que necesitan. Hay recursos y capacidad suficiente para ayudarles. Pero gran parte de estas personas están olvidadas, y este olvido puede resultar fatal.

Hay 17 enfermedades clasificadas como enfermedades tropicales desatendidas (ETD)ⁱ. Como el siguiente informe explica, se trata de una serie de infecciones que suele cobrarse la mayor parte de sus víctimas entre los más desfavorecidos y casi siempre producen un daño profundo a nivel físico, médico y económico tanto en quienes las padecen como en sus familias. Se estima que más de medio millón de personas mueren cada año a causa de las enfermedades desatendidas.

Aún así, la mayoría de estas ETD todavía están olvidadas. Y ya ha pasado demasiado tiempo.

Durante los últimos 25 años, Médicos Sin Fronteras (MSF) ha trabajado con una especial atención en tres ETD que ponen en riesgo la vida de quienes las padecen: Kala azar (o leishmaniasis visceral), enfermedad del sueño (o tripanosomiasis humana africana), ambas mortales en caso de no tratarse; y la enfermedad de Chagas, que puede causar complicaciones muy graves. A pesar de que estas enfermedades afectan a millones de personas y matan a decenas de miles cada año, apenas atraen la atención de las compañías farmacéuticas, de los responsables políticos o de los grandes medios de comunicación. MSF publica este informe como parte de un esfuerzo constante en mostrar los efectos de estas enfermedades sobre las personas que viven lejos de la atención mediática y que, a causa de la pobreza y el aislamiento, no tienen voz. Esperamos que este documento ayude a esclarecer los aspectos más importantes relacionados con el tratamiento y el control de estas enfermedades, así como a transmitir la experiencia del trabajo realizado por MSF y que, en última instancia, contribuya a estimular el tipo de investigación y desarrollo que podría tener un impacto mayor en las vidas de los afectados.

He trabajado en los programas de MSF para la atención de la enfermedad del sueño en Angola y en República del Congo, países condicionados por factores que hacen que la enfermedad sea más peligrosa: conflicto, pobreza, desplazamientos masivos de población, y un sistema de atención sanitaria de escasa eficacia. Esa experiencia me sirvió para conocer de primera mano gran parte de los temas que se tratan en este informe. Hace una década, el mejor fármaco disponible para tratar la enfermedad del sueño tenía efectos tan tóxicos que causaba la muerte del 5% de las personas que lo recibían. Debido a la falta de otras opciones de diagnóstico, la realización de una dolorosa e invasiva punción lumbar era entonces, y aún lo es, el único modo de confirmar la fase en que se encuentra la enfermedad. Aunque había numerosos pacientes, estos vivían con escasos recursos, lo que significó que las compañías farmacéuticas no considerasen rentable la elaboración de nuevos fármacos y métodos de diagnóstico para su atención. Los gobiernos de los países afectados así como los de países donantes hicieron muy poco para impulsar una agenda que pudiese conducir a una mayor investigación y desarrollo en nombre de las personas que sufren estas enfermedades.

No obstante se han logrado algunos avances en el tratamiento de la enfermedad del sueño, en gran parte gracias a la investigación en la que se ha involucrado MSF junto a otras organizaciones, en particular, la iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi), que MSF contribuyó a fundar. Pero

incluso la nueva combinación de fármacos que se ha desarrollado tiene sus inconvenientes.

Algunas organizaciones como la Fundación Gates y ciertos gobiernos se han comprometido recientemente a destinar más recursos para el control de las ETD, lo que supone un avance al que debemos darle la bienvenida. Pero aún existe la necesidad urgente de contar con programas de tratamiento adicionales, financiados de manera sostenida y sostenible que además cubran las enfermedades que ponen en riesgo la vida de los pacientes, como la enfermedad del sueño, el Chagas y el kala azar, junto a las otras ETD. Y además, todavía hay espacio para que los gobiernos nacionales de los países endémicos asuman una mayor responsabilidad en la realización de sus propios esfuerzos e influyan en que la agenda avance.

El camino que tenemos por delante no es fácil. Está lleno de desafíos. Por citar solo uno, la dificultad de acceso a los pacientes, por vivir en contextos inseguros y aislados, hace que la búsqueda de casos sea incompleta, la vigilancia de baja calidad, y se limite en gran medida el seguimiento de la atención. Pero habiendo estado tan profundamente involucrado en el programa de MSF para la enfermedad del sueño, y sabiendo el compromiso de la organización con las personas que sufren de las tres ETD más mortíferas, también sé lo que es posible. Si hay voluntad, si se destinan a ello los esfuerzos y recursos necesarios, se salvarán muchas vidas. Será posible dar tratamiento y curar a las personas afectadas, las cuales podrán continuar con sus vidas de manera saludable y productiva. Si estas enfermedades dejan de estar desatendidas, ya no serán tan mortales.

Dr. Unni Karunakara.

Presidente internacional

Médicos Sin Fronteras. Ginebra, Suiza

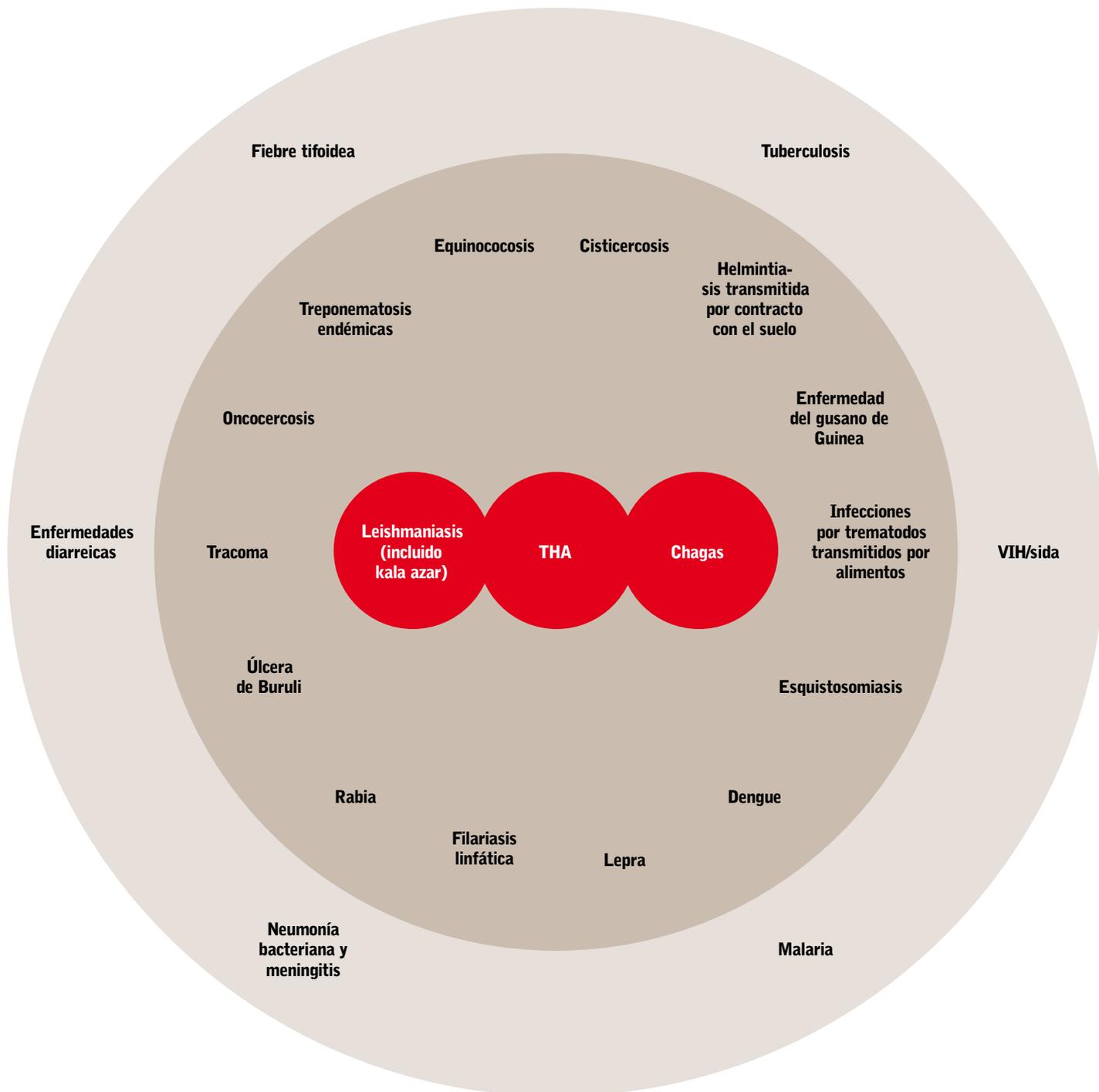
ⁱ En los documentos de MSF, así como en otras publicaciones, a las enfermedades tropicales desatendidas (ETD) se les denomina tradicionalmente como «enfermedades olvidadas», por lo que se utilizarán indistintamente ambos términos.



Introducción



Enfermedades provocadas por kinetoplástitos, ETD y otras enfermedades relacionadas con la pobreza



- Enfermedades relacionadas con la pobreza
- Enfermedades tropicales desatendidas*
- Enfermedades provocadas por kinetoplástitos (o *Tri-tryps*)

*Basado en la lista de las ETD elaborada por la OMS

Introducción

Los nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento que se han utilizado en el terreno han arrojado resultados positivos, por lo que ahora tenemos una mejor idea de los productos que deben desarrollarse. Pero para que esto se traduzca en un avance real hacia el control de la leishmaniasis visceral, la enfermedad del sueño y el mal de Chagas, se necesita una fuerte voluntad política para aumentar la financiación de los programas de estas enfermedades y estimular una mayor innovación.

Hay en total 1.000 millones de personas (una de cada siete personas en el mundo) afectadas por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) califica como enfermedades tropicales desatendidas, o ETD. Son un grupo de 17 infecciones bacterianas, parasitarias y virales que se ensañan con las personas de escasos recursos y se cobran grandes pérdidas a nivel físico, médico y económico en quienes las padecen¹. Siendo las infecciones más comunes entre las personas que viven con menos de dos dólares al día, se estima que las ETD causan la muerte de 534.000 personas cada año¹ y fuerzan a muchas otras a dedicar enormes cantidades de tiempo, dinero y energía para mantenerse con algo que se parezca a una vida normal y activa.

Y a pesar de la etiqueta de enfermedades “desatendidas” u “olvidadas”, ello no ha provocado que ni estas – ni las personas que las sufren- atraigan la atención, los recursos, o la investigación y desarrollo que necesitan. Desde hace ya demasiado tiempo, el hecho de contraer una ETD ha supuesto para una persona afectada entrar en un estado aún más profundo de marginación, formando parte de una población tan desatendida y olvidada como las enfermedades mismas.

Durante más de 25 años, Médicos Sin Fronteras (MSF) se ha comprometido activamente en el control y manejo de los casos de un conjunto de ETD provocadas por unos parásitos del grupo de los kinetoplastidos (a estas enfermedades también se les conoce como *Tri-tryps*). Se trata de la enfermedad del sueño (tripanosomiasis humana africana, THA); kala azar (leishmaniasis visceral, LV); y la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana).

Se trata de infecciones parasitarias de riesgo mortal que se transmiten por vectores. Todas ellas, en conjunto, afectan a cien-

¹ Úlcera de Buruli, Chagas, cisticercosis, dengue/dengue hemorrágico, dracunculosis (enfermedad del gusano de Guinea), equinococosis, fascioliasis, tripanosomiasis humana africana, leishmaniasis, lepra, filariasis linfática, oncocercosis, rabia, esquistosomiasis, helmintiasis transmitida por contacto con el suelo, tracoma y pian.

tos de miles de personas en cuatro continentes. Solo la leishmaniasis visceral (VL) causa la muerte de más de 50.000 personas al año. En el caso de la enfermedad del sueño, es difícil precisar su mortalidad asociada. Los 7.139 casos registrados en 2010 suponen tan solo un reflejo parcial de la carga de esta enfermedadⁱⁱ. Hay todavía miles de casos sin diagnosticar ni tratar que, por consiguiente, sufren un alto riesgo de muerte. La enfermedad de Chagas afecta a entre 8 y 10 millones de personas en todo el mundo y produce la muerte de 12.500 cada año, lo que significa que mata a más personas que cualquier otro parásito en América Latina.

MSF también ha llevado a cabo programas específicos contra la úlcera de Buruli [véase página 78], esquistosomiasis, pian y dengue, y proporciona tratamiento a todos los pacientes afectados por una ETD en cualquiera de los proyectos que tiene en marcha. Pero principalmente, el trabajo de MSF, tanto en el terreno como en las actividades de incidencia, se ha centrado en las enfermedades provocadas por kinetoplastidos (*Tri-tryps*).

Estas enfermedades, THA, LV y Chagas, tienden a concentrarse en zonas geográficas delimitadas y en grupos específicos. Dentro de estas áreas endémicas, la incidencia de dichas enfermedades es relativamente alta y se consideran un riesgo grave de salud pública. MSF desarrolla programas para cada una de estas tres enfermedades en las regiones donde son endémicas.

Algunas de las regiones más pobres e inaccesibles del mundo

La mayoría de los “puntos calientes” de la enfermedad del sueño se encuentran en países con inestabilidad política, tales como República Democrática del Congo, República Centroafricana y Sudán del Sur. En el caso de la leishmaniasis visceral, mientras que en India se concentra en uno de los estados más pobres del país (Bihar), en el este de África su incidencia es muy alta entre las poblaciones migrantes y de desplazados, especialmente en lugares como Etiopía y Sudán del Sur. En América Latina, la mayoría de las comunidades con la incidencia más alta de Chagas se encuentran en zonas rurales remotas de países como Bolivia y Paraguay. Los programas de MSF suelen establecerse en estructuras de salud primaria en zonas aisladas. Si no se contase con el apoyo logístico de la organización, estas instalaciones probablemente carecerían de electricidad, dificultando así el establecimiento de servicios de laboratorio y el almacenamiento necesario de los medicamentos a bajas temperaturas.

Otra característica compartida por estas enfermedades es que todas ellas cuentan con herramientas muy limitadas de diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, la inversión en la investigación y desarrollo (I+D) que podría mejorar esta situación es mínima y la voluntad política muy débil. En este contexto, MSF procura atender las necesidades médicas de los pacientes y dar testimonio sobre el olvido existente a varios niveles con el objeto de trabajar para lograr una transformación positiva.

Principales proyectos MSF de tratamiento de enfermedades tropicales desatendidas (en el primer trimestre de 2012)



ⁱⁱ Esta cifra se refiere a los casos registrados tanto de THA *t.b. gambiense* (6,939) como de THA *t.b. rhodesiense* (200). Pero en el próximo capítulo, cuando se hable de enfermedad del sueño (THA), se referirá exclusivamente a la THA *t.b. gambiense*, el tipo más común de enfermedad del sueño.



- Leishmaniasis visceral
- Leishmaniasis cutánea
- Enfermedad del sueño
- Úlcera de Buruli
- Enfermedad de Chagas

La “deficiencia de las herramientas” no es excusa para la falta de acción



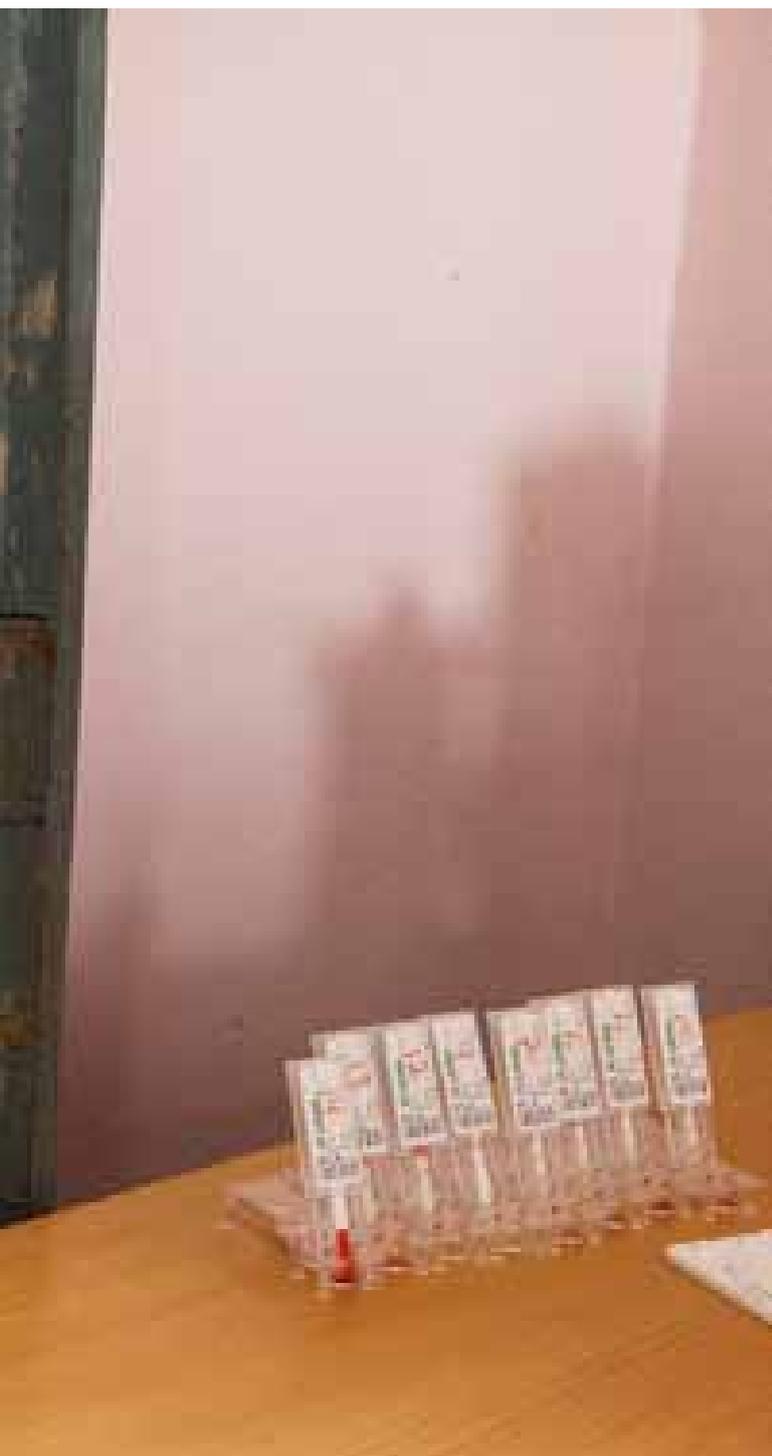
La enfermedad del sueño (THA), el kala azar (LV) y la enfermedad de Chagas pertenecen a una subcategoría de enfermedades olvidadas que se caracterizan por la “deficiencia de las herramientas” con las que se cuenta para la realización de diagnósticos y tratamientos, ya que estas son en su mayoría obsoletas debido a la falta de I+D, y requieren contar con personal especializado y con un fuerte apoyo logístico. Aún con la urgencia de necesitar nuevos medios para estas enfermedades, ello no quiere decir que, actualmente, podamos o debamos cruzarnos de brazos². La experiencia de MSF demuestra que la atención de calidad es factible y puede proporcionarse a la mayoría de los afectados (incluyendo a aquellos que se encuentran en comunidades remotas) por medio de estrategias innovadoras y adaptadas, y mejores protocolos de diagnóstico y tratamiento.

Llegar a las comunidades devastadas por la guerra y a las zonas rurales con escasos recursos

Gran parte de las intervenciones de MSF contra las enfermedades provocadas por *kinetoplástidos* se han desarrollado en zonas en conflicto. La mayoría de los proyectos de THA se encuentran en regiones donde es difícil llevar a cabo programas de control y atención integrales. Aún así, MSF ha constatado que la realización de pruebas de cribado y la atención a los pacientes no es imposible si las intervenciones se planifican bien y, además, se cuenta con la financiación necesaria y un fuerte apoyo logístico. En 2011, por ejemplo, MSF proporcionó tratamiento a más de 1.200 pacientes de THA en áreas de máxima inseguridad, como los distritos de Haut-Uélé y Bas-Uélé, en el este de República Democrática del Congo (RDC) [véase página 68].

Otro ejemplo: En el este de África, los movimientos de población causados por conflictos contribuyen al incremento de la incidencia de la LV. Los brotes que azotaron a Sudán del Sur entre 2009 y 2011 se relacionan directamente con el gran flujo de retornados que volvían desde el norte, sin tener ya la inmunidad natural que los sursudaneses habían desarrollado con el tiempo. A pesar de la omnipresente violencia, MSF logró establecer 11 centros de tratamiento en Sudán del Sur para mejorar el acceso a la atención sanitaria de estas comunidades [véase página 32].

En contextos más estables, MSF ha implementado estrategias para diagnosticar y tratar pacientes en zonas remotas a través de servicios comunitarios ambulatorios y descentralizados. La idea de fondo es la de alcanzar a los pacientes antes de que su estado se agrave hasta el punto de necesitar atención hospitalaria. Y actualmente, el empleo de pruebas de diagnóstico rápido (RDT por sus siglas en inglés) tanto para LV como para Chagas supone que haya medios más eficaces para localizar a las personas que padecen estas enfermedades.



© ANNA SURINVACH

Paciente a la espera del resultado de la prueba rápida para la leishmaniasis visceral. Distrito de Vaishali, estado de Bihar, India, 2011.

● *La prueba rápida para leishmaniasis visceral con la que ahora contamos nos facilita mucho nuestro trabajo. Su realización es tan fácil y sencilla que casi cualquier miembro del equipo médico puede llevarla a cabo. Esto supone que en caso de que se produzca un brote de la enfermedad en alguna zona remota de la región, seremos capaces, mediante pruebas rápidas, de identificar y confirmar los casos rápidamente y dar tratamiento a los pacientes antes de que empeore su estado.*

Tito Gatkoï Kach, responsable clínico de MSF en el hospital de Leer, Sudán del Sur.

Pruebas de diagnóstico rápido (RDT) para la enfermedad de Chagas y la LV: Una revolución en marcha

En los programas de MSF en el sur de Asia, este de África y Georgia, se está empleando la prueba rápida basada en el antígeno “rk39” cuando se sospecha que existen los primeros casos de LV. Esto permite que el diagnóstico se lleve a cabo de forma descentralizada y en estructuras sanitarias periféricas [véase página 33]. En Fulbaria, Bangladesh, los equipos móviles de MSF emplean la prueba rápida rk39 como parte de la búsqueda activa de casos sospechosos en todos los hogares que se encuentren dentro de un perímetro de 200 metros alrededor de un caso índice registrado.

De modo similar, la prueba rápida Stat-Pak, que ha demostrado su eficacia en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas, se está empleando como prueba de diagnóstico de primera línea en los programas de MSF en Suramérica. La organización también está coordinando una evaluación completa de pruebas rápidas. Hay esperanzas de que próximamente las dos complejas pruebas serológicas, que aún se necesitan para la confirmación de la enfermedad de Chagas, se sustituyan por una combinación de pruebas rápidas, facilitando así el acceso al diagnóstico de las comunidades en riesgo [véase página 51].

Los programas de Chagas que lleva a cabo MSF también proporcionan tratamiento de manera descentralizada en las comunidades rurales de América Latina, y los datos de la investigación de la organización mostraron que es viable gestionar los efectos secundarios del tratamiento a adolescentes y adultos con Chagas crónico incluso en las áreas más remotas. Al mismo tiempo, MSF coordinó campañas de sensibilización sobre el Chagas de alcance comunitario y nacional y allí donde fue posible se formó y supervisó a los trabajadores de salud primaria en el manejo de casos [véase página 48].

Tratamientos mejores y de más corta duración para mitigar la carga de la enfermedad en los pacientes y en las estructuras sanitarias

Durante muchas décadas, hubo muy pocos avances en el desarrollo de nuevos fármacos para LV, THA y Chagas, sencillamente porque no se consideraba un mercado rentable. En 2003, MSF, junto a la Fundación Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) de Brasil, el Consejo de Investigación Médica de India (ICMR), el Instituto de Investigación Médica de Kenia (KEMRI), el Ministerio de Salud de Malasia, y el Instituto Pasteur de Francia (con el Programa Especial para la Investigación de Enfermedades Tropicales OMS/TDR como observador permanente) creó la iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi por sus siglas en inglés) con el objetivo de desarrollar nuevos fármacos y tratamientos para las enfermedades transmisibles más desatendidas. Uno de los primeros logros ha sido la evaluación de nuevas terapias combinadas de corta duración para THA y LV que fueron implementadas poco después en los programas de MSF. Debido a su aporte financiero a la DNDi (4,7 millones de dólares en 2010) MSF es la cuarta organización filantrópica que más fondos dedica a la I+D de las enfermedades olvidadas³.

● *En 1999, después de experimentar la enorme necesidad de tratamientos adaptados al terreno para los pacientes olvidados de las zonas más remotas, MSF evidenció la falta inaceptable de I+D para las enfermedades desatendidas. Con los fondos obtenidos por la concesión del Premio Nobel de la Paz, MSF creó la Campaña de Acceso a Medicamentos Esenciales y su “Equipo de Trabajo en Medicamentos para Enfermedades Olvidadas”, que condujo más tarde a la creación de la DNDi en 2003. MSF y otros actores claves (instituciones públicas importantes en países endémicos de enfermedades desatendidas) se unieron para demostrar que la innovación médica también puede aplicarse en aquellos que más la necesitan. Diez años más tarde, podemos decir que juntos hemos logrado algunos avances, pero aún quedan grandes vacíos en la I+D para las enfermedades olvidadas.*

Bernard Pécoul, director de la DNDi

La creación de la DNDi respondió a varios objetivos: mejorar la seguridad de los tratamientos, reducir el precio, aumentar su eficacia y hacerlos más fáciles de usar para el paciente. Antes de que se implementara el nuevo tratamiento combinado para THA, por ejemplo, muchos programas utilizaban melarsoprol para los casos de estadio 2 de esta enfermedad. El melarsoprol es un tóxico derivado del arsénico que data de 1949, y causa la muerte del 5% de las personas que lo toman. El tratamiento combinado NECT (nifurtimox oral y eflornitina IV), que han desarrollado MSF y la DNDi, es mucho más seguro. Con ello se elimina la necesidad de tratamiento con el temible melarsoprol y se contribuye a incrementar la aceptación por parte de las comunidades de los programas de control de la THA. [véase página 66].

De manera parecida, la terapia combinada con paromomicina y SSG (SSG-PM) desarrollada por la DNDi redujo la duración del tratamiento de LV de 30 a 17 días (el régimen de tratamiento anterior consistía en una monoterapia con SSG). Se mejoraron los resultados de los índices de adherencia al tratamiento, en particular en contextos inestables como Sudán del Sur. También se redujo la saturación en el interior de los centros de tratamiento y se bajaron los costes tanto del tratamiento como de la hospitalización. [véase página 33].

En el sur de Asia, por citar otro ejemplo, MSF fue una de las primeras organizaciones en introducir la anfotericina B liposomal (L-AmB) como primera línea de tratamiento para la LV. La L-AmB, a diferencia de otros tratamientos, es mejor tolerada por los pacientes y reduce el período del tratamiento actual a unas dos horas escasas, si se utiliza en dosis únicas. La L-AmB podría llegar a ser muy pronto la primera opción de tratamiento de primera línea en el sur de Asia, empleándolo en dosis únicas o en terapias combinadas con otros fármacos (según recomendó recientemente el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud) [véase página 36].

Nuevos Desafíos: Tratar los casos más complicados

- Durante mucho tiempo, se ha considerado que el tratamiento para ciertos casos graves y complejos de enfermedades olvidadas es de una enorme dificultad. Sin embargo, MSF está estudiando el tratamiento a los pacientes con complicaciones cardíacas en fases avanzadas de la enfermedad de Chagas. Los medios para diagnosticar y tratar los problemas cardíacos representan un componente primordial en el programa que MSF ha comenzado en Bolivia, en 2012.

Del mismo modo, la coinfección de LV-VIH en África es una combinación casi intratable que produce recaídas constantes, una resistencia mayor a los fármacos y finalmente, la muerte. En el noroeste de Etiopía, MSF ha estado implementando una nueva y prometedora terapia combinada con dosis altas de anfotericina B liposomal y miltefosina [véase página 34]. Además se ha planificado la realización de ensayos clínicos aleatorios con la esperanza de lograr mayores progresos en el manejo de casos de pacientes con VIH-LV.

Se han realizado importantes avances en los esfuerzos para el control de la THA, la LV y la enfermedad de Chagas. MSF ha apoyado ese esfuerzo mediante sus colaboraciones con los ministerios de Salud de varios países y con otros actores. Desde finales de los años ochenta, MSF ha realizado pruebas de diagnóstico de THA a más de 2,9 millones de personas y ha proporcionado tratamiento a más de 50.000 casos confirmados, y también ha realizado pruebas de Chagas a unas 80.000 personas y tratado a más de 4.100 pacientes.

Son datos alentadores, pero también reflejan la necesidad de ampliar el acceso a las herramientas para el control y manejo de calidad en todas las zonas endémicas. Para llegar a todos aquellos que necesitan tratamiento contra estas tres enfermedades y avanzar hacia la consecución de los ambiciosos objetivos de la eliminación de la LV en el sur de Asia, y de la THA en todo el mundo en 2020, tal como establece la hoja de ruta la OMS⁴, se necesitan más apoyos nacionales e internacionales en los programas de control vectorial y de tratamiento, y al mismo tiempo, que se incentive la I+D para desarrollar mejores tratamientos y diagnósticos más asequibles y adaptados al terreno.

Combinar el control vectorial con el tratamiento

- En el caso de las enfermedades de THA, LV y Chagas, los vectores son tres tipos de insectos (mosca tsé-tsé, mosca de arena y chinches triatomíneos respectivamente). Con el objeto de reducir la transmisión de estas enfermedades, es vital la combinación del control vectorial con el diagnóstico y el tratamiento a los pacientes. Por ejemplo, antes de que un paciente inicie el tratamiento de Chagas, su domicilio debe desinfectarse para prevenir la (re)infección (y la infección de los más pequeños por primera vez). El plan firmado por los gobiernos de India, Nepal y Bangladesh para la eliminación de la LV en el sur de Asia se basa en el tratamiento activo de los casos además del rociado de las casas de la población con insecticida. En Bangladesh, el Ministerio de Salud optó por comenzar su programa domiciliario de rociado residual en un área cubierta por el programa de tratamiento de MSF y utilizó para ello las georeferencias de casos de MSF para identificar los objetivos prioritarios. Con respecto a la THA, actualmente se cuenta con mejores trampas contra la mosca tsé-tsé y se deben emplear en las comunidades afectadas para reducir la población de moscas y la incidencia de la enfermedad⁵. MSF trabaja en una mejor integración del control vectorial dentro de sus programas de ETD a nivel comunitario.

Preparando el tratamiento para los pacientes de enfermedad del sueño. Tambura, Sudán del Sur, 2006



Acceso a mejores métodos de diagnóstico y tratamientos



© JUAN CARLOS TOMASI

Una de las razones por las que estas enfermedades permanecen en el olvido es porque no constituyen un mercado rentable para las compañías farmacéuticas y la I+D se dedica a otras áreas. Como resultado de ello, la mayoría de los medicamentos y diagnósticos disponibles para la leishmaniasis visceral (LV), la enfermedad del sueño (THA) y el Chagas están obsoletos, y el suministro de los existentes se encuentra constantemente amenazado por la escasez de compañías que los producen.

Un suministro irregular de los fármacos existentes

Casi todos los medicamentos para estas enfermedades dependen ahora de un solo proveedor. Esto supone una situación muy precaria que conlleva el aumento de riesgo de interrupción del suministro y de incumplimiento de los objetivos de tratamiento propuestos. Fijémonos en el caso del benznidazol, el tratamiento para la enfermedad de Chagas que, hasta marzo de 2012, ha sido producido exclusivamente por LAFEPE, un laboratorio público brasileño. Los retrasos en la producción de un ingrediente del compuesto, entre otras causas, produjeron la enorme carencia del medicamento a finales de 2011 [véase página 54].

Casi todos los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de las enfermedades de Chagas, THA y LV también dependen de un solo proveedor. Bayer, por ejemplo, es el único productor de nifurtimox, que se emplea tanto para Chagas como para la THA; Sanofi-Aventis es el único productor de eflornitina, pentamidina y melarsoprol, que se emplea para la THA; y en el caso de la paromomicina, que se utiliza para el tratamiento de LV, la produce únicamente Gland Pharma. Las compañías privadas han demostrado un escaso interés en asumir la producción de ciertos productos que resultan de vital importancia, tales como las pruebas CATT para la detección de THA. A día de hoy, los millones de pruebas CATT que se suministran cada año se deben al compromiso del Instituto de Medicina Tropical de Amberes, financiado con fondos públicos.

El acceso a la anfotericina B liposomal (L-AmB), tratamiento recomendado por la OMS para la LV, supone un desafío por diferentes razones. La L-AmB es un fármaco que puede emplearse tanto para la LV como para las infecciones micóticas. Hay grandes oportunidades de mercado en los países desarrollados donde la L-AmB se prescribe ampliamente para el tratamiento de infecciones oportunistas producidas por hongos en pacientes inmunodeprimidos que han recibido un trasplante o que padecen cáncer. Hasta ahora, la compañía farmacéutica norteamericana Gilead produce el único producto (AmBisome) que está disponible para la compra a nivel internacional por parte de los gobiernos, Naciones Unidas y organizaciones no gubernamentales. Gilead ofrece el tratamiento para LV de AmBisome a un precio "accesible" de 18 dólares por vial tanto para las ONG como para el sector público de los países en desarrollo, lo que supone poco menos de una décima parte de su precio en países más desarrollados. En la actualidad, un régimen de tratamiento completo para un paciente en países en desarrollo cuesta entre 120 y 450 dólares, en dependencia de las dosis de AmBisome que se necesite. Esto aún resulta muy caro. Un estudio reciente sugiere que la L-AmB, que es uno de los tratamientos más eficaces, sería la opción más rentable en el tratamiento de la LV en el sur de Asia solo si se redujera el precio a 10 dólares por vial⁶.

En diciembre de 2011, Gilead y la OMS firmaron un compromiso de cinco años en el que se estipula que Gilead donaría

anualmente la cantidad suficiente de AmBisome como para tratar aproximadamente a 10.000 pacientes de LV en países con bajos recursos. Este acuerdo ayudará a atender las necesidades más urgentes. Sin embargo, con ello solo se da cobertura a una pequeña parte del total de pacientes, entre 250.000 y 300.000 anualmente. A MSF también le preocupa que otros puedan considerar esta donación como una razón para retroceder en la búsqueda de una solución sostenible que representaría el desarrollo de la L-AmB con niveles de calidad garantizados y a un precio asequible. En cualquier caso, con una demanda que, con el tiempo, va creciendo, será imposible depender exclusivamente de las donaciones como única fuente de suministro a nivel mundial⁷.

La evaluación de la calidad de los medicamentos para las ETD se enfrenta a múltiples retos

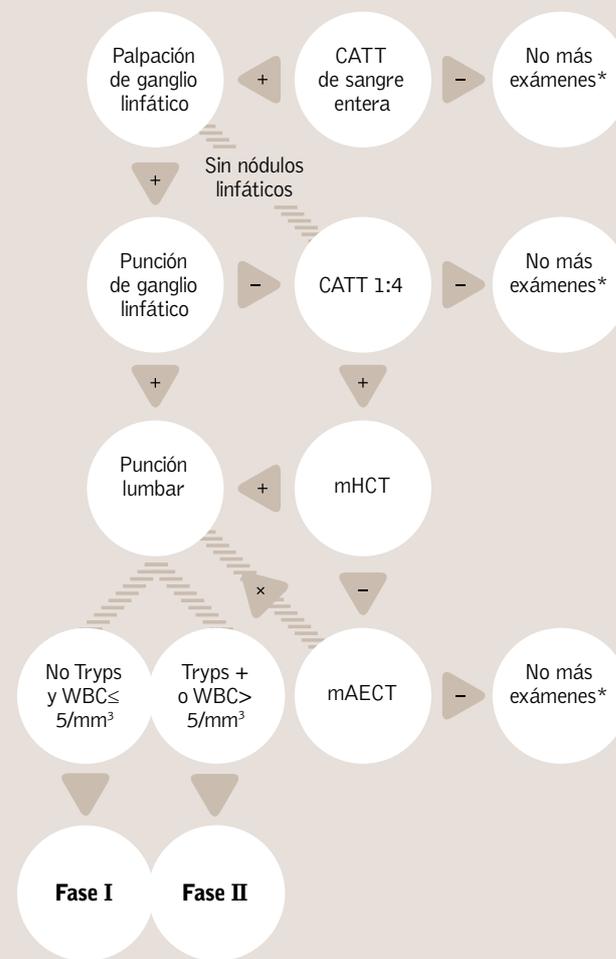
El acceso a los medicamentos de calidad garantizada para las ETD supone un desafío por varias razones. Estas enfermedades se dan esencialmente en el mundo en desarrollo, algunos de los medicamentos que se necesitan para tratarlas no están autorizados para su utilización en países industrializados (donde no son necesarios) y, por tanto, no han sido evaluados por una agencia reguladora de fármacos rigurosa. La garantía de calidad del producto se evalúa en el momento del registro del mismo en el país. Las agencias nacionales reguladoras de fármacos en muchos países endémicos de ETD tienen una capacidad muy limitada para evaluar tanto si los productores de medicamentos cumplen con las directrices establecidas por la OMS en su Buenas Prácticas de Manufactura (GPM por sus siglas en inglés) como para evaluar los expedientes de registro. El riesgo que conllevan estos productos se complica aún más porque la mayoría de los medicamentos están obsoletos y no se cuenta en la farmacopea internacional con monografías que sirvan de guía sobre las especificaciones del producto.

La ampliación del mandato del Programa de Precalificación de Medicamentos (PQ) de la OMS para las ETD contribuiría a afrontar este asunto y dotar a las autoridades reguladoras de medicamentos en los países en desarrollo de una opción para procesos de registro por la vía rápida, mediante el reconocimiento de la evaluación del PQ de la OMS. Sin embargo, las compañías solo solicitarían y pasarían el proceso del Programa de Precalificación si todos los compradores en países específicos solicitasen un mismo estándar de calidad de ese nivel.

Enfermedad del sueño: un árbol diagnóstico complejo con numerosas ramas

El diagnóstico de la THA aún depende de un proceso que sigue tres pasos y exige considerables recursos y, finalmente, requiere una punción lumbar para determinar la fase de la enfermedad en que el paciente se encuentra en ese momento. Hay una necesidad acuciante tanto de una RDT que pueda diagnosticar la THA como de un método de determinación de la fase de la enfermedad que sustituya a la punción lumbar. [véase página 71].

Ejemplo de un árbol diagnóstico de MSF para la enfermedad del sueño



* En caso de síntomas o signos asociados a la enfermedad tales como fiebre y dolores de cabeza, trastornos neurológicos y psíquicos, ir al siguiente paso del algoritmo diagnóstico

A la búsqueda urgente de pruebas de curación

Mientras que las actuales pruebas de diagnóstico rápido (RDT por sus siglas en inglés) nos facilitan el diagnóstico de la LV, y a la espera de un avance similar, en breve, para la enfermedad de Chagas, aún no se ha conseguido progresar en la simplificación del diagnóstico de la THA.

En el caso de estas tres enfermedades, hay además una evidente necesidad de herramientas de nuevo diseño para el seguimiento de pacientes que completan el tratamiento, en particular, en contextos aislados. En la actualidad, para confirmar la curación de los pacientes con THA se les tiene que someter a diversas punciones lumbares durante los dos años posteriores a la finalización del tratamiento. Las personas que han sido tratadas por LV padecen extracciones de muestras de ganglio linfático, médula ósea o bazo, si se sospecha que no han respondido al tratamiento o que puedan haber sufrido una recaída. Estos son procedimientos invasivos que o bien tienen poca sensibilidad o implican riesgos significativos.

Actualmente, se considera que el tratamiento para la enfermedad de Chagas ha tenido éxito si las pruebas serológicas muestran que no hay presencia de ciertos anticuerpos. Es un método poco fiable, en realidad, porque la desaparición de los anticuerpos en los pacientes adultos que han sido tratados puede durar más de diez años. En la práctica, esto supone que no existan medios de diagnóstico en tiempo real para confirmar la curación en pacientes tratados de Chagas [véase página 51]. Ello puede desalentar a muchas personas en la búsqueda de su tratamiento y socavar los esfuerzos para encontrar otros nuevos.

La necesidad de nuevos medicamentos en las estructuras sanitarias que se encuentran en primera línea

A pesar de los últimos avances, todos los tratamientos disponibles para LV, THA y Chagas tienen serias limitaciones en términos de seguridad, eficacia y duración y/o complejidad de su utilización. Se necesitan tratamientos más nuevos, seguros, de corta duración y que preferiblemente puedan administrarse oralmente.

La DNDi ha apoyado el desarrollo reciente de una nueva dosis pediátrica de benznidazol. Se registró en Brasil en diciembre de 2011. Desde hace mucho se esperaba un tratamiento adaptado a los niños con Chagas, una vez que la producción de la formulación pediátrica de nifurtimox se interrumpió. Los índices de curación con el tratamiento de Chagas son más altos y tienen menos efectos secundarios en bebés y en niños. En el caso del tratamiento para niños, hasta hace poco, los trabajadores sanitarios tenían que partir y dividir manualmente las dosis de benznidazol para adultos. Este procedimiento conllevaba el riesgo de que el niño no tomase la dosis correcta.

Los efectos secundarios del benznidazol son más comunes en pacientes mayores, para los que aún no se conocen los índices de curación de manera precisa. Por tanto, se necesitan mejores medicamentos, en particular para los millones de adolescentes y adultos que viven con el Chagas crónico. Idealmente, los tratamientos del futuro deberán ser más eficaces, con menos efectos secundarios y protocolos de más corta duración.

En este momento no existe ningún tratamiento de LV que pueda administrarse oralmente en su totalidad. La miltefosina, el único fármaco oral disponible, necesita tomarse en combinación con otro fármaco para prevenir que se desarrollen resistencias al medicamento. La miltefosina no puede administrarse a mujeres en edad reproductiva que no usen métodos anticonceptivos hasta cuatro meses después del tratamiento, ya que puede causar malformaciones en el feto. Y mientras que la anfotericina B liposomal es un tratamiento realmente prometedor, no resulta muy práctico utilizarlo en puestos de salud con escasa infraestructura ya que debe administrarse por vía intravenosa, tiene que transportarse mediante una cadena de frío, y almacenarse a una temperatura inferior a 25° Celsius. En el este de África, la paromomicina y la SSG nos permite contar con un tratamiento más adaptado para la LV, pero no es lo ideal. Se necesita un nuevo tratamiento para la LV de administración oral, seguro y de corta duración.

Con la introducción del NECT, se ha avanzado en el tratamiento para la segunda fase de la THA. Este tratamiento mejorado aún requiere hospitalización y varias infusiones (por goteo intravenoso). El objetivo de los esfuerzos actuales de I+D es desarrollar un tratamiento oral que sea eficaz para las dos fases de la enfermedad, eliminando así la necesidad de llevar a cabo una punción lumbar para determinar específicamente una de las dos fases. [véase página 71].

Para diagnosticar y tratar a los pacientes con LV, THA y Chagas aún se necesita personal especializado y un fuerte apoyo logístico. La estrategia de MSF consiste en una mayor integración del diagnóstico y tratamiento en estructuras de atención de salud primarias, lo que incrementaría la cobertura y la sostenibilidad. Pero es una tarea muy difícil de llevar a cabo con las herramientas existentes, y los intentos prematuros de integrar el tratamiento dentro del conjunto de servicios de atención que los equipos médicos polivalentes proporcionan puede llegar a ser contraproducente. Solo con el desarrollo de nuevas herramientas que respondan mejor a las necesidades de los pacientes se cambiará de raíz esta ecuación.

Mercados poco rentables, pacientes olvidados



© ANNA SURINYACH

Los nuevos métodos y medicamentos han producido resultados positivos en el terreno, y en la actualidad se tiene una idea más clara de los nuevos productos que necesitan desarrollarse. Pero hacer que esto se traduzca a un avance real en el control de la leishmaniasis (LV), la enfermedad del sueño (THA) y el Chagas, implica un compromiso político serio para aumentar la financiación de programas y alentar una mayor innovación.

Priorizar las enfermedades desatendidas a nivel internacional

Para lograr resultados en el campo de las ETD, se necesita una financiación continua e intensiva de los programas, a sabiendas de que eso no es lo único que lo hará posible. El panorama de la financiación para las ETD ha sido y aún es muy limitado e inestable.

Históricamente, los donantes han destinado muy pocos recursos al control de las ETD. De 2003 a 2007, solo un promedio del 0,6% de la suma anual de la ayuda oficial al desarrollo para salud (AOD en salud) proporcionado por los Estados miembros de la OCDE fue destinado a las ETD⁸.

Curiosamente, el gobierno de Estados Unidos aumentó recientemente su financiación para las ETD de manera considerable a un total de 89 millones de dólares en 2012^{9,10}. Sin embargo, se ha anunciado una disminución del 25% de estos fondos para 2013. En enero de 2012, la Fundación Gates se comprometió a destinar 363 millones de dólares para apoyar las ETD durante los próximos cinco años⁹. Mientras tanto, el gobierno británico se comprometió a aumentar su apoyo a las ETD de 50 millones de libras (algo más de 60 millones de euros) a 245 millones de libras (cerca de 300 millones de euros) entre 2011 y 2015¹¹.

Estas son buenas noticias, pero todas las iniciativas comentadas anteriormente se centran exclusivamente en las enfermedades causadas por helmintos y el tracoma. La financiación adicional debe ampliarse a otras ETD, en particular aquellas que resultan mortales si no se tratan. Mientras que la administración Obama se ha comprometido a financiar los esfuerzos en la lucha contra la enfermedad de Chagas cuando aparece en Estados Unidos, debería destinarse una parte de la ayuda internacional al esfuerzo que se realiza en los países endémicos de la enfermedad.

Básicamente, si se produce un avance a largo plazo, los donantes deberán financiar de manera sostenida y fiable el esfuerzo. No es un buen augurio que, según se espera, la cooperación de Bélgica retire a mediados de 2013 su apoyo fundamental al programa nacional de THA en RDC, el país con más casos de la enfermedad en todo el mundo. Si la capacidad de vigilancia y tratamiento no se mantiene, la incidencia de la enfermedad volverá a elevarse considerablemente, revirtiendo así la tendencia de dos décadas de reducción constante [véase página 70]. Además, esta retirada pondría en peligro la contribución vital que el programa de THA de RDC ha supuesto para los estudios clínicos internacionales.

● *Creo firmemente que la creación de la Federación Internacional de Personas Afectadas de Chagas es el mayor signo de esperanza para las personas que padecen esta enfermedad. Es importante saber que ahora se contará con una fuerza social para demandar a los gobiernos de los distintos países que incluyan en sus programas nacionales de salud más recursos y acciones estructuradas.*

Manuel Gutiérrez, presidente de la Federación Internacional de Personas Afectadas por la Enfermedad de Chagas (Findechagas). Octubre de 2010

Apoyo a nivel nacional

Las personas afectadas por THA, LV y Chagas suelen vivir en zonas aisladas y apenas tienen una voz política. Los recursos públicos nacionales destinados a los programas de tratamiento para estos pacientes son frecuentemente escasos. Últimamente, se han producido algunos cambios positivos a nivel político en países donde la enfermedad es endémica, pero se necesita destinar aún más dinero de los presupuestos nacionales a estos esfuerzos si se espera que produzcan resultados prolongados. Entre los recientes avances:

- En 2011, Kenia se convirtió en el primer país de África en poner en marcha un plan integral contra varias ETD, incluyendo la LV¹². Esto es un buen comienzo, pero se estima que aún se necesitan 70 millones de dólares para financiar por entero el plan quinquenal.
- Bolivia ha implementado entre sus recomendaciones la oferta de tratamiento para todas las personas hasta los 60 años de edad que sean diagnosticadas de la enfermedad de Chagas. Otros países endémicos deberían seguir su ejemplo.
- En 2005, India, Nepal y Bangladesh implementaron un ambicioso plan para la eliminación de la LV en el sur de Asia. El plan inicial, que incluía el empleo de la monoterapia de miltefosina, debe revisarse para integrar a los tratamientos seguros, eficaces y de corta duración que fueron desarrollados recientemente y que han sido recomendados por la OMS.

Reconocer que las donaciones de medicamentos tienen un alcance limitado

A falta de un mecanismo de financiación global que suministre diagnósticos y medicamentos para las ETD, la estrategia de la OMS para estas enfermedades ha estado en gran parte basada en las donaciones de fármacos de las compañías farmacéuticas¹. Todos los medicamentos para la THA proceden de las donaciones de las compañías. El nifurtimox también se dona para el tratamiento del Chagas. Las donaciones de la anfotericina B liposomal para la LV que se obtendrán en 2012 solo alcanzarán a un número relativamente pequeño de pacientes.

Estas donaciones tienen una gran importancia a la hora de taponar los huecos en la lucha contra estas enfermedades que afectan a un limitado número de personas. Es el caso de la THA, en la que están cubiertas todas las necesidades diagnosticadas por la OMS, y MSF proporciona el apoyo logístico global para la distribución de los medicamentos. Pero no todos los acuerdos de donación implican compromisos a largo plazo para el suministro del tratamiento a todos aquellos que lo necesitan. Además de esto, las donaciones pueden provocar que se opte por utilizar los tratamientos más fácilmente disponibles en lugar de los más adecuados e indicados en las directrices basadas en la evidencia. Este ha sido el caso del tratamiento para la enfermedad de Chagas, pues el nifurtimox, el fármaco de segunda línea, se dona, al contrario que el benznidazol, el tratamiento recomendado como primera línea¹³, que no se dona.

Desafiar el modelo actual de I+D

La I+D enmarcada dentro de una lógica de mercado y patentes ha fracasado frecuentemente a la hora de atender las necesidades de salud pública de los países en desarrollo. Según un estudio de MSF, solo 18 de los 1.556 medicamentos nuevos producidos entre 1975 y 2004 fueron diseñados para las enfermedades tropicales (y ocho de estos fueron exclusivamente para malaria¹⁴). Los incentivos más importantes en el actual sistema de producción de medicamentos, diagnósticos y vacunas (que consisten en la capacidad de vender productos a precios altos) no fomentan la innovación para las enfermedades desatendidas, por lo que este mercado resulta insignificante. El mejor escenario posible para las ETD sería la implementación de nuevos esquemas de financiación que desvinculen o separen la financiación de I+D de los beneficios que el producto final genera y, de este modo, se opte por pagar la I+D por adelantado y no por precios de producto, abriendo paso a la posibilidad de orientar la I+D a las necesidades de salud más urgentes por encima de las prioridades comerciales¹⁵.

En general, la escasez de recursos para medicamentos de las ETD es sorprendente. En 2010, por ejemplo, la financiación total registrada para la I+D que se destinó al conjunto de las enfermedades desatendidas, exceptuando el VIH/sida, la malaria y la TB, fue de 903 millones de dólares³ (para ponerlo en perspectiva, la compañía Gillette habría gastado por encima de 750 millones de dólares en el desarrollo de su maquinilla de afeitar Razor Mach 3, y eso ocurrió hace más de una década¹⁶).

Al mismo tiempo, la financiación en I+D para THA, enfermedad de Chagas y leishmaniasis (incluyendo la LV) se redujo casi un 10% en 2010. Más del 90% de los 148 millones de dólares asignados en 2010 procedió de donantes públicos y filantrópicos. Durante el mismo año, la industria farmacéutica informó de una inversión total menor a 12 millones de dólares para estas tres enfermedades³, una cifra minúscula si la comparamos con el gasto en I+D que realizó el gigante farmacéutico suizo, Novartis, y que según informó, superó los 8.000 millones de dólares.

El desequilibrio entre la I+D con criterios comerciales y las necesidades de salud pública

-

En su histórico informe de 2006, la Comisión sobre Derechos de Propiedad Intelectual, Innovación y Salud Pública de la OMS¹⁷, estableció lo siguiente: “Es probable, entonces, que se destinen muy pocos recursos a desarrollar medicamentos, vacunas y pruebas diagnósticas para atender a las necesidades de la población de los países en desarrollo, por no ser en absoluto rentables o bien porque la relación entre inversión y riesgo, con respecto al beneficio potencial, no resulta atractiva para el sector privado. (...) No hay evidencias de que la implementación de los acuerdos ADPIC (que fortalecen las restricciones por patentes) en los países en desarrollo impulsará de manera considerable la I+D en productos farmacéuticos para enfermedades desatendidas”.

-

El grueso de la financiación en I+D para las ETD procede de Alianzas para el Desarrollo de Productos (PDP por sus siglas en inglés). Una PDP es un conjunto de instituciones y organizaciones que se unen para trabajar conjuntamente en la dirección y coordinación de la I+D de nuevos diagnósticos y tratamientos. En la actualidad hay tres PDP que trabajan en THA, LV y enfermedad de Chagas: La iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi) que trabaja en las tres infecciones: LV, THA, Chagas; el Instituto One World Health (iOWH) en LV; la Fundación para Nuevos Diagnósticos Innovadores (FIND) en LV y THA.

Actualmente, las PDP tienen compuestos prometedores a punto de entrar en fase de ensayos clínicos. Pero mientras que estos proyectos maduran, necesitan más financiación. Sin un apoyo continuado, el desarrollo de estos nuevos candidatos a fármacos podría verse interrumpido y no llegar nunca a aquellos que más los necesitan. Aunque las PDP han conseguido importantes avances, hay que decir que solo son una parte de la solución, no la solución en sí misma. Las PDP están abriendo nuevas vías para el desarrollo de medicamentos, pero su alcance es muy limitado con respecto a las enormes necesidades de I+D para las enfermedades desatendidas. Además, las inversiones en I+D para las enfermedades desatendidas están muy lejos de las que se dedican a áreas más rentables como las enfermedades cardiovasculares o incluso la hepatitis C. Es necesario que se produzcan más cambios sistemáticos para garantizar que la innovación se dedique a la atención de las necesidades sanitarias, y que sus frutos estén disponibles y sean asequibles.

La iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi), una PDP que trabaja en mejorar el acceso

-

El modelo de la DNDi se diseñó con el objetivo de reducir los costes de la producción y garantizar el acceso de los pacientes a los medicamentos. Fundada en 2003 mediante una coalición de entidades públicas y organizaciones sin ánimo de lucro, incluyendo MSF, la DNDi aspira a atender las necesidades de los pacientes, mediante la combinación de una estrategia a corto plazo de mejora de los tratamientos y las formulaciones de fármacos actuales, con objetivos a largo plazo como los de proporcionar medicamentos innovadores mediante el desarrollo de nuevas entidades químicas que correspondan al objetivo de un perfil de medicamento ideal para una enfermedad en concreto. Con un presupuesto relativamente bajo (120 millones de euros, aproximadamente, para el período comprendido entre 2003 y 2011), la DNDi ha facilitado el desarrollo y la implementación de seis nuevos tratamientos, incluyendo el NECT para la THA, SSG-PM para la LV en África, terapias combinadas para la LV en Asia, y una dosis pediátrica de benznidazol para la enfermedad de Chagas. Así mismo, la DNDi tiene en marcha proyectos sólidos, con más de 15 fármacos candidatos en fase preclínica y clínica, incluyendo 11 medicamentos totalmente nuevos. Es necesaria una inversión constante para que estos proyectos se desarrollen completamente.

-

Más mecanismos para “desvincular” el coste de la I+D de los precios de las nuevas herramientas médicas

Además de las concesiones y subvenciones que proceden de las PDP, se requieren otras estrategias de “desvinculación”. El modelo de fondos para premios, por ejemplo, puede incentivar la innovación para grandes necesidades médicas mediante la oferta, una vez que un producto haya sido desarrollado o haya llegado a una fase de desarrollo preestablecida, de una recompensa económica que cubra los costes de la investigación, en lugar de pagar por la investigación altísimos precios respaldados por los monopolios de patentes. Al mismo tiempo, estos premios pueden garantizar que el producto final sea asequible mediante la inclusión de un límite de precio en el perfil del producto objetivo y/o mediante la solicitud de licencia abierta para permitir la competencia de otros productores. MSF está estudiando la viabilidad de un premio para incentivar el descubrimiento de nuevos biomarcadores para evaluar la respuesta parasitológica al tratamiento de la enfermedad de Chagas, el primer paso para una primera prueba de curación.

El vale de revisión prioritaria (PRV por sus siglas en inglés), que ofrece la agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos (FDA) desde 2007, es otra estrategia innovadora para incentivar la investigación para enfermedades desatendidas. Una compañía que obtiene la autorización de la FDA para la comercialización de un medicamento incluido en aquellos que están en la lista de las enfermedades olvidadas, recibe un comprobante para una revisión rápida de otro medicamento más rentable económicamente. Sin embargo, este mecanismo, en su formato actual, tiene sus desventajas. No cubre a todas las enfermedades olvidadas (se excluye al Chagas, por ejemplo). No incluye disposiciones que garanticen el acceso al medicamento que se ha producido. Y no excluye medicamentos que hayan sido desarrollados mucho antes de que se estableciera la iniciativa del PRV y que no han sido registrados todavía en Estados Unidos. Se deben revisar todos estos aspectos para que la iniciativa del PRV incentive el trabajo eficaz en pro de los pacientes.

El intercambio de conocimientos (*knowledge-sharing*) es otro concepto importante que podría acelerar la I+D. Las PDP, incluyendo la DNDi, han firmado varios acuerdos bilaterales que permiten el libre acceso a la documentación de aquellos compuestos en los que se puedan estudiar moléculas susceptibles de aplicaciones para enfermedades desatendidas. Por otro lado, en octubre de 2011, se creó la *WIPO Re:Search*, un nuevo consorcio de organizaciones del sector público y privado junto a la Organización Mundial de Propiedad Intelectual. El objetivo es que los diferentes “contribuyentes” compartan la propiedad intelectual más relevante, incluyendo los datos de regulación y los compuestos, mediante un fondo común, que permita a los “usuarios” la oportunidad de utilizarlos para desarrollar y producir nuevas herramientas para un conjunto de 21 enfermedades desatendidas. MSF apoya el concepto de libre acceso a la investigación, pero hay términos en esta iniciativa que son muy limitados. *Re:Search* restringe las licencias que están libres del pago de royalties solo a los países menos desarrollados (PMD), mientras que el acceso de otros países en desarrollo sería sometido a negociaciones caso por caso. Ninguno de los 21 países en que el Chagas es endémico está en la lista de PMD, y tampoco India, el país con el mayor número de casos de LV. Como mínimo, la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual debe ampliar el alcance de esta iniciativa para cubrir a todos los países en desarrollo endémicos de estas enfermedades¹⁸.

Necesidad de cambios radicales

La respuesta a los desafíos que imponen las enfermedades desatendidas exige cambios radicales en las políticas de salud pública y de I+D. MSF da la bienvenida a las recomendaciones del Grupo Consultivo de Expertos en Financiación y Coordinación de la I+D de la OMS¹⁹ por la creación de un instrumento vinculante de financiación para la I+D relacionada con las enfermedades de tipo II y III y con las necesidades particulares de la I+D para países en desarrollo en relación con las enfermedades de tipo Iⁱⁱⁱ. Un instrumento de este tipo puede garantizar que se responda a cuatro cuestiones fundamentales de la I+D en enfermedades desatendidas: cómo asegurar una financiación suficiente y sostenible; cómo establecer prioridades de I+D; cómo coordinar la investigación a nivel internacional; y cómo incentivar las iniciativas que alienten la innovación dirigida a las necesidades sanitarias. Las negociaciones para dar forma a esta iniciativa deberán comenzar en la OMS para que se asegure la financiación suficiente y programada de I+D, así como para coordinar la asignación de los fondos y apoyar los incentivos que desvinculen el coste de la I+D de los precios del producto.

Mientras que tienen lugar estas negociaciones, aún es necesario implementar y respaldar de inmediato planes integrales de las ETD en los países endémicos, mediante un compromiso mayor de recursos nacionales y de ayuda internacional. Se deben diseñar y financiar iniciativas que estimulen la innovación en las ETD, como los fondos para premios que facilitan la I+D basada en las necesidades sanitarias y en el acceso equitativo, así como destinar más fondos públicos a las PDP. A medio plazo, según se vayan realizando las propuestas del nuevo marco global para I+D de la OMS, los Estados miembros de la ONU deben comprometerse en su totalidad con este proceso para garantizar que el instrumento creado tenga la capacidad de superar las deficiencias actuales en la financiación y coordinación de la I+D.

ⁱⁱⁱ Según el informe de la Comisión sobre Derechos de Propiedad Intelectual, Innovación y Salud Pública de la OMS¹⁷: “Las enfermedades de tipo I (...) afectan tanto a los países ricos como a los países pobres, con una amplia población vulnerable en unos como en otros. Las enfermedades de tipo II (...) afectan tanto a los países ricos como a los países pobres, pero una proporción importante de los casos se localiza en estos últimos. Las enfermedades de tipo II se denominan a menudo *enfermedades desatendidas*. Las enfermedades de tipo III (...) son las que afectan de manera muy predominante o exclusiva a los países en desarrollo, o la enfermedad del sueño, por ejemplo (...). Las enfermedades de tipo III se denominan a menudo *enfermedades muy desatendidas*.”

Referencias

1. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: First WHO report on neglected tropical diseases. Organización Mundial de la Salud 2010.
2. Hotez P, Pecoul B. “Manifiesto” for Advancing the Control and Elimination of Neglected Tropical Diseases, *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4(5): e718.
3. G-Finder 2011 - Neglected disease research and development: is innovation under threat? *Policy Cures* 2011.
4. Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases. A roadmap for implementation. Organización Mundial de la Salud, 2012.
5. Esterhuizen J, Rayaisse JB, Tirados I, Mpiana S, Solano P, Vale GA, Lehane MJ, Torr SJ. Improving the cost-effectiveness of visual devices for the control of riverine tsetse flies, the major vectors of human African trypanosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5(8): e1257.
6. Meheus F, Balasegaram M, Oliario P, Sundar S, Rijal S, Faiz M, Boelaert M. Cost-effectiveness analysis of combination therapies for visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent, *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4(9): e818.
7. MSF statement in response to Gilead donation of AmBisome for visceral leishmaniasis, Campaña de Acceso a Medicamentos. Diciembre de 2011.
8. Liese B, Schubert L. Official development assistance for health—how neglected are neglected tropical diseases? An analysis of health financing, *Int. Health* 2009; 1, p.141.
9. USAID confirms FY 2011 funding level for NTDs. *End The Neglect*, Agosto, 2011.
10. Table of Commitments, Uniting to combat neglected tropical diseases, Londres, 30 de enero de 2012.
11. Britain to protect more than 140 million in global effort to rid the world of neglected tropical diseases, Department for international Development, Comunicado de Prensa. 21 de enero de 2012.
12. Kala Azar in Kenya: Special Edition Newsletter. MSF Noviembre 2011.
13. Manne, J, Snively C, Levy M, Reich M. Supply chain problems for Chagas disease treatment, *The Lancet Inf. Dis*, Volumen 12, Artículo 3, Páginas 173 - 175, Marzo, 2012.
14. Chirac P, Torreale E. Global framework on essential health R&D. *The Lancet*; Vol 367: p. 1560.
15. Put patients' needs first: new directions in medical innovation. Campaña de Acceso a Medicamentos. 2008.
16. Aoki N. The war of the razors. *Boston.com*, 31 de agosto de 2003.
17. Public health innovation and intellectual property rights - Report of the Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health. Organización Mundial de la Salud 2006.
18. Statement by MSF in response to WIPO announcement of Re:Search, Consortium for Neglected Tropical Diseases, TB and Malaria. Campaña de Acceso a Medicamentos. Octubre de 2011.
19. Research and Development to meet health needs in developing countries: strengthening global financing and coordination, Organización Mundial de la Salud, 2012.

Recomendaciones

Después de varias décadas de olvido, los avances recientes de los programas y la investigación en enfermedad del sueño (THA), leishmaniasis visceral (LV) y enfermedad de Chagas aportan un motivo de optimismo. Algunos de estos avances están haciendo posible alcanzar y tratar a más pacientes, lo que no solo reduce la mortalidad sino que contribuye a disminuir o incluso eliminar la posibilidad de la transmisión de la enfermedad. MSF ha encabezado la implementación de nuevos métodos de diagnóstico y tratamientos que responden mejor a las necesidades de los pacientes. Los resultados ya son evidentes, pero la cobertura sigue siendo muy baja y millones de personas aún necesitan diagnóstico y tratamiento para THA, LV y enfermedad de Chagas.

Aún queda un largo camino por recorrer antes de que los pacientes que sufren de estas enfermedades puedan contar con acceso universal a tratamientos e infraestructuras adecuados. Si se logra un mayor apoyo a los programas, y si se pueden desarrollar mejores herramientas, las capacidades de diagnóstico y tratamiento en los puestos de salud de primera línea se verán reforzadas y la cobertura contra estas enfermedades crecerá notablemente.

Con el objetivo de lograr un mejor acceso al diagnóstico y el tratamiento de THA, LV y enfermedad de Chagas, MSF insta a:

Los ministerios de Salud de países endémicos: para que amplíen la búsqueda activa de casos mediante actividades de atención ambulatoria a nivel comunitario; promuevan el empleo de las pruebas de diagnóstico rápido; prioricen estas enfermedades (también económicamente); y ofrezcan formación en el manejo de casos al personal que administra el tratamiento.

-

Los donantes para que incluyan la LV, THA y la enfermedad de Chagas en las iniciativas recientes y futuras de financiación de las ETD; y apoyen totalmente la ampliación de la realización de pruebas y de tratamiento, y mantengan el sistema de vigilancia cuando se reduzca la incidencia de la enfermedad.

-

La Organización Mundial de la Salud (OMS) para que proporcione una mejor orientación a los países endémicos en la implementación de las últimas guías de tratamiento; y para que amplíen el mandato del Programa de Precalificación para las ETD con el objeto de evaluar la calidad de los medicamentos.

-

Compañías farmacéuticas para que registren medicamentos pertinentes en los países endémicos.

-

OMS, ministerios de Salud de países endémicos y donantes para que estructuren mejor el mercado de medicamentos mediante un fondo conjunto para adquisiciones y apoyen a los proveedores de genéricos; los acuerdos de donación con las **compañías farmacéuticas** deben continuar siendo la estrategia principal de adquisición solo para aquellas enfermedades con un número limitado de pacientes (THA).

-

Con el objetivo de estimular la I+D en THA, LV y enfermedad de Chagas y responder así a las necesidades de los pacientes, MSF insta a:

OMS y sus Estados miembros para que implementen las recomendaciones del Grupo Consultivo de Expertos en Financiación y Coordinación de I+D e inicien las negociaciones para el establecimiento de un mecanismo vinculante de financiación coordinado por la OMS para las necesidades de I+D en los países en desarrollo.

-

Donantes para que proporcionen partidas adicionales a las Alianzas para el Desarrollo de Productos a medida que los proyectos de sus nuevas herramientas de diagnóstico y medicamentos maduran; y apoyen los nuevos mecanismos de incentivos basados en la “desvinculación” para fomentar la innovación en enfermedades desatendidas, incluyendo fondos de premios para la primera fase del descubrimiento de biomarcadores diseñados para el seguimiento de pacientes que han completado el tratamiento, así como otras herramientas necesarias.

-

Compañías farmacéuticas para que inviertan de manera más significativa en la I+D para las ETD; y para que amplíen el alcance geográfico de plataformas abiertas de innovación para las enfermedades tropicales desatendidas (como por ejemplo, la *WIPO Re:Search*) para dar cobertura a los países en desarrollo que son endémicos, y no solo a los países menos desarrollados.

-

Leishmaniasis visceral (kala azar)



© JENI WARREN



© ANNA SURINYACH

Leishmaniasis visceral (kala azar)

La epidemiología y las dinámicas de la leishmaniasis visceral en el este de África son muy distintas al compararlas con el sur de Asia. En el este de África, la LV suele producirse en grandes brotes epidémicos que proliferan en contextos que se caracterizan por infraestructuras de salud precarias, desplazamientos de población masivos, y de pandemia de VIH. En el sur de Asia, la LV afecta a un mayor número de población, pero hay más oportunidades para un control eficaz de la enfermedad.

Desde que la organización comenzó a trabajar en leishmaniasis visceral (LV), MSF ha proporcionado tratamiento a más de 100.000 pacientes, principalmente en Sudán y Sudán del Sur, pero también en Etiopía, Kenia, Somalia, Uganda, India, Bangladesh, Georgia y Yemen. Al ser diferentes la epidemiología y las dinámicas de la enfermedad en el este de África y en el sur de África, requieren por tanto diferentes estrategias regionales de control.

Innovación adaptada al terreno para mejorar el control y manejo de casos

-

Durante años, en los programas de MSF se han llevado a cabo investigaciones e innovaciones médicas importantes con el objetivo de atender las necesidades evidentes de mejorar la atención y los índices de supervivencia de los pacientes. MSF continúa jugando un papel fundamental en la realización de investigaciones operacionales, útiles para incidir en los cambios de políticas y prácticas nacionales e internacionales.

Entre las publicaciones de MSF en medios médicos especializados¹ se incluyen estudios sobre pruebas de diagnóstico rápido, o RDT, que amplían el acceso al diagnóstico precoz y al tratamiento vital en áreas remotas; ensayos clínicos que muestran la eficacia de los medicamentos genéricos, y que hacen que los tratamientos sean más asequibles; investigaciones operacionales sobre la implementación de nuevos fármacos y tratamientos combinados,

Enfermera de MSF atiende a un paciente con leishmaniasis visceral en el centro de salud primaria en Pibor, Sudán del Sur, 2009.

Examinando a un paciente con leishmaniasis visceral en Bihar, India 2011.

que pueden reducir la mortalidad, los efectos secundarios y acortar la duración de los tratamientos; artículos que dan cuenta de nuestra experiencia y de los protocolos de tratamiento que empleamos con pacientes coinfectados de VIH-LV; informes sobre aspectos clínicos y factores de riesgo mortal, que pueden contribuir a ampliar el acceso a la atención; y evaluaciones del impacto de los mosquiteros impregnados en el control de la enfermedad.

Como en las demás ETD, el trabajo de MSF en LV va más allá de proporcionar tratamiento vital y mejorar los protocolos de diagnóstico y tratamiento. Nuestro objetivo es, además, atender el olvido que sufren los pacientes, llegar donde otros no llegan, y hacer lo que otros no hacen.



Leishmaniasis visceral en el este de África: Estados frágiles, migración, VIH

La leishmaniasis visceral en el este de África se produce en oleadas epidémicas que proliferan en contextos con infraestructuras sanitarias precarias, desplazamientos masivos de población no inmunizada y la pandemia del VIH.

Una respuesta de emergencia en los brotes epidémicos

La primera experiencia de MSF con la LV tuvo lugar en 1988, en medio de una intervención de respuesta que la organización llevaba a cabo ante un brote de una enfermedad, inicialmente desconocida, en campos de desplazados de sursudaneses en Jartum. La enfermedad, que fue identificada más tarde como LV, se caracterizaba por fiebres prolongadas, pérdida severa de peso, anemia y un agrandamiento del bazo². Esos pacientes habían huido de la región del Alto Nilo Occidental, destrozada por la guerra, donde no había registro de LV hasta entonces, pero donde un brote devastador estaba diezmando a la población en aquellos momentos.

Tras aquellos primeros contactos con la enfermedad, MSF dio tratamiento a 19.000 pacientes de LV en lo que hoy en día es Sudán del Sur, desde 1989 a 1995. El trabajo se llevó a cabo en circunstancias muy difíciles. Las tasas de mortalidad oscilaban entre el 38 y el 57% de la población total desde el inicio de la epidemia en 1984, de acuerdo a un estudio de mortalidad de MSF³. Algunas de las 100.000 personas de Alto Nilo Occidental murieron de LV durante aquellos años⁴. Era evidente que MSF tendría que comprometerse en la atención a los pacientes con esta enfermedad de manera significativa, dada su naturaleza de enfermedad desatendida, y su relación con el conflicto y la extrema pobreza, la lejanía geográfica del contexto, y los desafíos que planteaba la escasez de medios diagnósticos y los costosos protocolos de tratamientos. En muchos sentidos, la situación sigue siendo la misma.



© ASTA KAMEAL

Atendiendo a pacientes con leishmaniasis visceral, durante la epidemia en Tabarak Allah, estado de Al-Gedaref, Sudán, 2010.

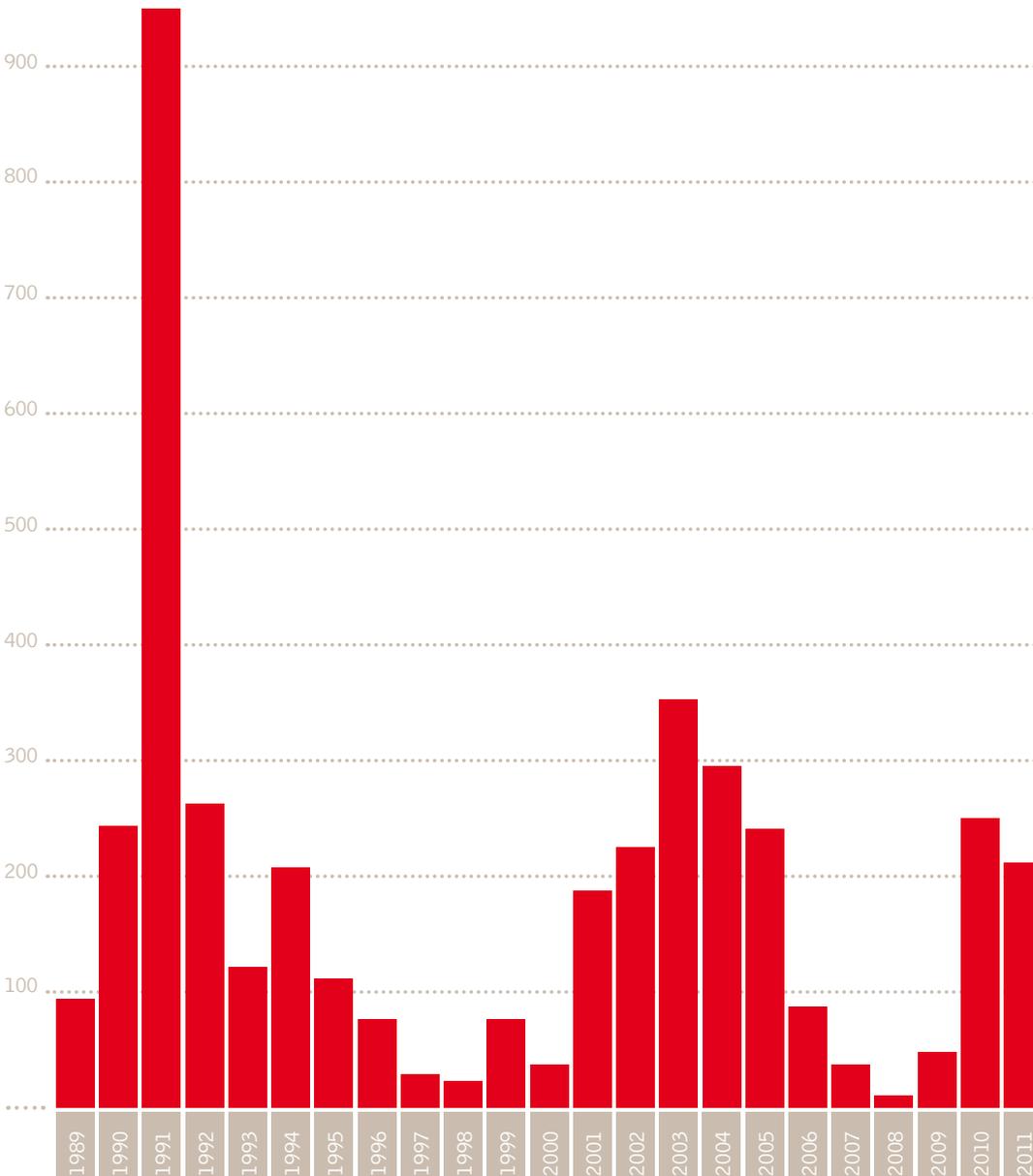
Sudán del Sur: servicios de tratamiento descentralizado en un Estado frágil

Durante las dos últimas décadas, las constantes epidemias en Sudán del Sur han evidenciado que la LV puede causar tasas de infección y de mortalidad elevadísimas. La epidemiología de estos brotes se ha configurado por muchos años de conflicto armado y por las complejas emergencias humanitarias resultantes. Estas incluyen desplazamientos masivos de población, desnutrición generalizada, ausencia de infraestructuras y servicios de salud y, más recientemente, un flujo de retornados no inmunizados.

Actualmente, Sudán del Sur sufre nuevamente una epidemia de esta enfermedad. Comenzó en 2009 y 2010 en los estados de Jonglei y de Alto Nilo, y a mediados de 2011 ya habían recibido tratamiento más de 10.000 personas (4.500 de ellas por parte de MSF). Se considera que este último brote será el principio de una oleada epidémica que tendrá una duración aproximada de entre tres y cinco años, y se volverá a producir cada ocho o diez años. En 2011 y en el período transcurrido de 2012, el número de casos sigue siendo muy alto y la zona de la epidemia se ha extendido geográficamente a otras áreas.

Casos de LV tratados por MSF en Sudán del Sur, 1989-2011

Fuente: Datos del programa de MSF



En la actualidad, MSF proporciona tratamiento de LV en 11 centros y presta apoyo al Ministerio de Salud y a otras ONG, a nivel técnico, y en la ampliación de centros de tratamiento, en la formación de los trabajadores sanitarios para el diagnóstico y tratamiento adecuado, en la donación de fármacos, y en la coordinación y facilitación de pedidos de medicamentos.

En 2002, MSF comenzó a implementar el tratamiento combinado, consistente en 17 días con SSG (antimonial pentavalente) y paromomicina. Este régimen combinado acaba de ser aprobado oficialmente por Sudán del Sur como tratamiento de primera línea, una decisión en la que influyeron los estudios multinacionales patrocinados por la DNDi sobre su eficacia, y las recomendaciones del comité de expertos de la OMS. Anteriormente, el tratamiento con la monoterapia de SSG duraba 30 días. Reducir el período de tratamiento disminuye la carga de la enfermedad en los pacientes y en el personal, y libera espacios en los programas ya de por sí congestionados. La logística no es tan complicada, las necesidades de infraestructura no son tan grandes y, lo más importante, el tratamiento tiene mejores resultados⁵. En este protocolo se exceptúa a las personas en estado grave, embarazadas, y mayores de 45 años con LV, que reciben anfotericina B liposomal en dosis de 30 mg/kg, debido a que el uso de SSG y otros antimoniales está asociado a resultados clínicos pobres y a mortalidad alta en estos pacientes⁶. No todos los fármacos para la leishmaniasis están registrados en los países endémicos de LV en África Oriental, lo cual limita la capacidad de importarlos y de proporcionar las opciones de tratamiento que se necesitan.

La respuesta estratégica de MSF ha sido la descentralización de los servicios de diagnóstico y el tratamiento. Con ello, se mejora el acceso, se facilita el diagnóstico precoz y el tratamiento y de este modo se salvan más vidas. Sin embargo, aún contando con servicios descentralizados, muchos pacientes aún tienen que caminar durante días para llegar a los centros sanitarios en un país que apenas cuenta con un sistema de salud operativo ni carreteras transitables ni servicios básicos.

● *“Mi hijo pequeño, Deng, tiene 2 años. Se enfermó mucho, y tuvo una fiebre muy alta que duró varias semanas. Vomitaba, tenía diarrea y se adelgazó mucho. Lo llevé a la clínica que está más cerca de mi pueblo. Allí me dijeron que tenía malaria y le dieron tratamiento para la malaria pero no mejoró. Después le dieron tratamiento para el tifus. Pero también fracasó. Al no saber qué le pasaba a Deng, hace 45 días, la clínica nos refirió al hospital Malakal (donde trabaja MSF). El médico de MSF nos dijo que tenía kala azar y comenzó el tratamiento. Estaba tan enfermo que creíamos que no sobreviviría.*

Ahora, ya está curado de kala azar y de neumonía, y le acaban de dar el alta. El mes pasado, no habríamos creído que él estaría tan sano como ahora y ¡caminando por sus propios pies!. Mientras que estuvimos en Malakal, mis otros dos hijos, Makong, de 7 años, y Garang, de 5, también se enfermaron. Les hicieron la prueba del kala azar en el centro de tratamiento de MSF en Malakal y ambos también resultaron positivos. Ahora están recibiendo tratamiento. Garang llora y llora cuando le ponen las inyecciones porque le hacen daño. Así que tengo que sostenerlos cada día mientras lloran para que se pongan las inyecciones”.

— **Madre sursudanesa de tres hijos, todos tratados por kala azar**

Con el objetivo de que se lleven a cabo mejores programas de respuesta a la leishmaniasis visceral en Sur de Sudán, MSF insta a:

- **Donantes** para que proporcionen financiación de urgencia al Ministerio de Salud y las ONG para que puedan ampliar sus respuestas durante los períodos más críticos de la epidemia de LV en 2012 y 2013, estableciendo, entre otras cosas, un almacén de reservas de emergencia para los diagnósticos rápidos y los tratamientos que se necesitan.
- **Productores** para que presenten expedientes de registro de medicamentos para la LV, y a las autoridades reguladoras de los países endémicos para que faciliten el registro por la vía rápida.
- **A todos los actores involucrados** para que aumenten los esfuerzos en I+D para mejores medios de diagnóstico y más simplificados. Se necesita una prueba para el diagnóstico de LV en el este de África que sea más sensible que la actual RDT rK39. El producto ideal sería una RDT que pudiera emplearse en cualquier contexto del mundo como prueba de diagnóstico, de curación y de detección de recaídas de LV.
-

Una doble carga: leishmaniasis visceral y VIH

En la mayoría de los programas de LV que lleva a cabo MSF, el porcentaje de pacientes coinfectados de VIH-LV todavía sigue siendo baja, menos del 2%. Sin embargo, en Etiopía, los pacientes de LV coinfectados con VIH representan entre un 20 y un 41%⁷ (en dependencia del lugar en el que se encuentren). La inmensa mayoría de estos pacientes de LV son hombres, trabajadores que proceden de otras regiones de Etiopía y que trabajan durante algunos meses en las explotaciones agro-industriales de las llanuras del noroeste, que son endémicas de LV.

Tanto la LV como el VIH atacan al sistema inmune, e inciden mutuamente en una espiral destructiva. Los pacientes de VIH/sida son mucho más susceptibles al desarrollo de LV después de ser picados por una mosca de arena infectada, y a causa del mayor incremento de la carga parasitaria en su sistema, hacen que las moscas de arena sean aún más infecciosas. Esto las convierte en un reservorio importante para la transmisión de la enfermedad.

La LV es una infección oportunista indicativa del estadio 4 de sida y es más difícil de tratar en personas VIH-positivas. El tratamiento con antimoniales pentavalentes (SSG) a los pacientes coinfectados de VIH-LV presenta una mortalidad inaceptablemente alta (entre el 16 y el 33%), por lo que se debe dejar de utilizar^{8,9}. Aunque la anfotericina B liposomal en dosis de entre 15 a 20mg/kg es eficaz y segura en el tratamiento de la coinfección en India¹⁰, no lo es en muchos pacientes coinfectados en África Oriental, incluso en mayores dosis (30 mg/kg)¹¹. La esperanza consiste en que una posible combinación de dosis altas de anfotericina B liposomal con otro fármaco seguro en pacientes VIH-positivos con LV pueda aumentar su eficacia, particularmente en aquellos que han sufrido recaídas. El tratamiento combinado de anfotericina B liposomal con miltefosina ha arrojado resultados prometedores hasta ahora y se harán más estudios al respecto próximamente¹².

Sin embargo, la LV no puede curarse para siempre en los pacientes con VIH. Estos pacientes tienen probabilidad de sufrir recaídas, y de hacerse más resistentes a los medicamentos en cada nueva recaída. El tratamiento antirretroviral (ARV) puede retrasar y disminuir las recaídas, pero no las previene con eficacia¹³. MSF, DNDi, ITM de Amberes, y la Universidad de Gondar comenzarán, en breve, un proyecto conjunto de investigación sobre la profilaxis secundaria de LV para prevenir recaídas tras una cura inicial de LV en pacientes coinfectados de VIH-LV.

● “Yo sé y también siento que es el kala azar lo que me llevará a la muerte, y no el VIH”

Paciente adulto etíope con VIH y que ha sufrido múltiples recaídas de LV

Por último, para los pacientes VIH-positivos infectados por *L. donovani* (el parásito causante de la LV) pero que aún no han desarrollado la enfermedad, el tratamiento precoz con antirretrovirales (ARV) puede ser la mejor manera de prevenir la reactivación de la LV latente como infección oportunista. Esto exige la implementación rápida de las directrices de la OMS a favor de la iniciación temprana de tratamiento ARV ($CD4 < 350/mm^3$) en aquellos países endémicos de LV.

MSF insta a:

- **Los programas de LV** para que ofrezcan la prueba de VIH a todos los pacientes con LV, y así determinar el régimen de tratamiento (excluir SSG para personas con VIH).
- **Los programas de LV** para que implementen las nuevas recomendaciones que puedan originarse en la investigación en curso sobre dosis altas de tratamientos combinados y sobre la profilaxis secundaria para recaídas de LV en pacientes africanos con la coinfección VIH-LV.
- **Los donantes y programas nacionales de LV** en países endémicos de LV para que incluyan esta grave infección oportunista en la financiación y asignación para VIH.

Pruebas rápidas: gran precisión en el sur de Asia, y muy limitada en África

- El diagnóstico de los primeros episodios de la LV se ha mejorado considerablemente en el sur de Asia, pero todavía hay grandes limitaciones en los diagnósticos que se utilizan en los contextos africanos. La prueba rápida (RDT) rK39 puede emplearse (por sí sola) para confirmar o descartar la LV en pacientes con cuadros clínicos sospechosos de LV en el sur de Asia, y también se utiliza para la detección activa de casos a nivel comunitario. Pero esta prueba resulta poco útil en el este de África, con una sensibilidad de entre el 80 y el 90%¹⁴. De este modo, los pacientes clínicamente sospechosos de padecer LV con una RDT negativa en esta zona del continente tienen que ser referidos a un laboratorio para un diagnóstico posterior realizado por medio de una prueba serológica y/o un análisis microscópico de muestras de bazo, médula ósea y ganglio linfático. Aún así, no siempre es posible llevar a cabo las referencias debido a limitaciones físicas y situaciones de inseguridad. Por lo tanto, se necesitan RDT mejores y más sensibles para el contexto africano.

Una enfermera de MSF tratando a un chico joven con leishmaniasis visceral. Malakal, Sudán del Sur, 2010.

La mujer de la imagen recibió atención médica y una transfusión sanguínea, lo cual le salvó la vida tras padecer la fase más avanzada de la infección de la leishmaniasis visceral. Hospital universitario de Malakal, Sudán del Sur, 2010.



© IHSF



© IHSF

Leishmaniasis visceral en el sur de Asia: la necesidad de contar con mejores tratamientos en el terreno



En el sur de Asia, la LV tiene una incidencia relativamente más leve que en el este de África y es más sensible a otros medicamentos diferentes a los antimoniales. En 2005, los gobiernos de Bangladesh, India y Nepal, apoyados por la OMS, unieron sus fuerzas y presentaron un plan ambicioso para la eliminación de la enfermedad en la región para 2015. Para que esto sea viable, se necesita de una acción sostenida y sustancial.

Nuevas modalidades de tratamiento en India y Bangladesh: el papel de la anfotericina B liposomal

MSF trabaja en las zonas con los índices de prevalencia más altos de LV en India (estado de Bihar) y Bangladesh (distrito de Mymensingh). Antes de que MSF comenzase a trabajar en LV, muy pocas personas tenían acceso al tratamiento en estas zonas. Era muy costoso y se necesitaba más de 30 días de hospitalización y dolorosas inyecciones diarias de SSG o de perfusiones de anfotericina B liposomal convencional, que resulta muy tóxica.

En India, MSF implementó un modelo operacional factible con el objetivo de ampliar considerablemente el acceso de pacientes a una atención de alta calidad para LV. En los últimos cuatro años, se ha atendido a más de 8.000 pacientes con un régimen de tratamiento de corta duración con anfotericina B liposomal (una dosis total de 20mg/kg), muchos de los cuales fueron tratados de manera ambulatoria, con una tasa inicial de curación de más del 98%¹⁵.

Un paciente de kala azar de India nos explica que tuvo que esperar seis meses antes de que le diagnosticaran kala azar y recibiera tratamiento gratuito. Visitó a varios médicos privados y tuvo que pedir un préstamo para costear su tratamiento. “No podía devolver el dinero, así que tuve que hipotecar mis dos parcelas de tierra. Soy una persona enferma y, con todo, en mi casa no tenemos suficiente para comer.”

En Bangladesh, la estrategia de MSF para el control eficaz de la enfermedad incluye un enfoque innovador de detección de casos mediante un mapeo digital y un análisis espacial de factores de riesgo. Se proporciona un curso de tratamiento de corta duración consistente en tres dosis de anfotericina B liposomal (dosis total de 15 mg/kg) en régimen ambulatorio. La tasa inicial de curación es del 99,6%, y la tasa de curación final al cabo de los seis meses es del 98,6%.

● “El trabajo ambulatorio no solo tiene una gran importancia, sino que es realmente ameno para nosotros ir de pueblo en pueblo, de casa en casa, en busca de los pacientes sospechosos de tener kala azar. Sabía desde antes que habían muerto muchísimas personas en la zona a causa del kala azar, ya que no había tratamientos adecuados para esta enfermedad”.

Trabajador del equipo móvil de MSF en Fulbaria, Bangladesh

MSF, junto a la DNDi, iniciará próximamente los ensayos clínicos que evaluarán la eficacia, farmacovigilancia, viabilidad y rentabilidad de la dosis única de anfotericina B liposomal (10 mg/kg); del tratamiento combinado, de corta duración, consistente en anfotericina B liposomal (5mg/kg en dosis única) con 10 días de miltefosina; y del tratamiento combinado durante 10 días con miltefosina y paramomicina.

Médico revisando el tratamiento de un paciente que recibe anfotericina B liposomal para la leishmaniasis visceral, Bihar, India, 2011.



© ANNA SURINVACH

En 2012, el Programa de Investigación sobre Enfermedades Tropicales de la OMS (TDR por sus siglas en inglés), junto al Ministerio de Salud coordinará el ensayo de implementación del tratamiento con dosis única de L-AmB (10mg/kg), como parte del esfuerzo para que el Ministerio de Salud introduzca este protocolo de tratamiento. MSF también tiene la intención de estudiar el uso del tratamiento con dosis única de anfotericina B liposomal en Bangladesh. En un estudio clínico independiente ya concluido (no realizado por MSF), el tratamiento con dosis única mostró una tasa de curación superior al 98% en el mes posterior al tratamiento, y de un 96% después de seis meses de seguimiento¹⁶. En 2010, el Comité de Expertos de la OMS recomendó la anfotericina B liposomal en dosis únicas de 10 mg/kg, así como el régimen de entre tres a cinco dosis de 15 mg/kg como tratamiento de primera línea para la LV en la región asiática (India, Bangladesh y Nepal). La recomendación destaca su alto grado de eficacia, la baja toxicidad y la corta duración del tratamiento¹⁷.

Los programas nacionales de India, Bangladesh y Nepal todavía no han implementado estas recomendaciones de la OMS. En sus guías nacionales para la eliminación de la enfermedad, aún se sigue empleando la monoterapia con miltefosina como tratamiento de primera línea. A pesar de su conveniencia como tratamiento oral, la miltefosina no es el medicamento más apropiado, porque implica un tratamiento de 28 días, y es teratogénico, por lo tanto, está contraindicado en el embarazo y no se puede utilizar en mujeres en edad reproductiva que no hayan empleado métodos anticonceptivos de manera sistemática durante los cuatro meses posteriores al tratamiento. A causa de su larga duración, cuando se administra el medicamento como monoterapia, puede producir resistencia en el paciente, en particular, si hay poca adherencia al mismo.

La eliminación de la LV en el sur de Asia es un objetivo alcanzable que, una vez más, fue ratificado recientemente por la OMS. Existen las herramientas necesarias para ello (una RDT muy eficaz, un medicamento con un alto grado de eficacia (incluso administrándose como dosis única), el control vectorial y un compromiso político manifiesto. El próximo paso es aprovechar todo este potencial y hacerlo realidad.

Para este fin, MSF insta a:

- **Los programas nacionales de eliminación de la LV en el sur de Asia** para que implementen los mejores regímenes de tratamiento disponibles:

- Dosis única o tratamiento de corta duración con anfotericina B liposomal, o
- Tratamientos combinados de corta duración (anfotericina B liposomal/miltefosina o paromomicina/miltefosina).

- La **compañía farmacéutica Gilead** para que reduzca mucho más los precios de la anfotericina B liposomal, que se comercializa como AmBisome; y a otros productores para que aumenten las posibilidades de acceso a través de la producción de versiones más asequibles de la anfotericina B liposomal, cumpliendo con los estándares internacionales de calidad.

-

PKDL en el sur de Asia: un tratamiento más humano para curar a los pacientes y prevenir la transmisión de la enfermedad

El tratamiento contra la LV salva vidas; y el tratamiento de la leishmaniasis dérmica post kala azar (PKDL por sus siglas en inglés) ayuda a prevenir la transmisión de la LV. La PKDL es una complicación inmunológica que se da en una minoría de pacientes de LV. Consiste en una erupción cutánea macular, maculopapular o ganglionar en pacientes que se han recuperado de la LV y que se encuentran en buen estado. Hasta el momento, apenas se cuenta con investigaciones sobre la PKDL. Las lesiones en la piel producidas por la PKDL no resultan dolorosas, pero las moscas de arena pueden infectarse al alimentarse en esas lesiones dérmicas donde aún se encuentra el parásito. En el sur de Asia, si se dan casos de PKDL, suelen aparecer al cabo de tres o cuatro años después del tratamiento de LV y frecuentemente se presentan en forma de lesiones dérmicas maculares hipopigmentadas. No es común la curación espontánea.

En Bangladesh, MSF lleva a cabo la detección activa de casos y el tratamiento, no solo para la LV, sino también para la PKDL, como parte de la intervención para el control de la enfermedad. Casi todos los pacientes de PKDL en Bangladesh habían sido tratados anteriormente de LV con SSG, a menudo con regímenes de tratamiento en dosis poco adecuados. Varios estudios nos indican que los pacientes tratados con anfotericina B liposomal tienen menos probabilidades de padecer PKDL¹⁸.

No es posible ni resulta práctico seguir el protocolo de tratamiento actual para la PKDL en Bangladesh, que consiste en 120 dolorosas y tóxicas inyecciones de SSG durante seis meses en los que son necesarios períodos prolongados de hospitalización. Por esta razón, el acceso al tratamiento de la PKDL era prácticamente inexistente. En un intento de proporcionar un tratamiento ambulatorio seguro y causando mínimas interrupciones en la vida de los pacientes, MSF comenzó un régimen de tratamiento de corta duración para la PKDL con AmBisome. MSF y la DNDi continuarán en sus esfuerzos por diseñar mejores herramientas de tratamiento para la PKDL, tanto en Bangladesh como en Sudán.

Para avanzar en esa dirección, MSF insta a:

-

Los programas nacionales de eliminación de la LV en el sur de Asia para que actualicen los protocolos con el objeto de:

- Prevenir la aparición de la PKDL proporcionando el tratamiento de LV basado en anfotericina B liposomal.
- Cambiar el tratamiento actual para la PKDL, que consiste en 120 inyecciones de SSG, dolorosas y tóxicas, con períodos prolongados de hospitalización.

-

Todos los actores involucrados para que amplíen sus esfuerzos en I+D en busca de un tratamiento para la PKDL que resulte más eficaz, de más corta duración, seguro, barato y de administración oral.

-

Paciente con PKDL, estado de Bihar, India, 2011.

Referencias

- ¹ Página web de MSF sobre investigaciones de campo: <http://fieldresearch.msf.org/msf/>
- ² Perea WA, Moren A, Ancelle T, Sondorp E, Epidemic visceral leishmaniasis in southern Sudan, *The Lancet*, 1989, 334(8673):1222-3.
- ³ Griekspoor A, Sondorp E, Vos T, et al. Cost-effectiveness analysis of humanitarian relief interventions: visceral leishmaniasis treatment in the Sudan. *Health Policy & Plan* 1999; 14(1): 70-76.
- ⁴ Seaman J, Mercer AJ, Sondorp E. The epidemic of visceral leishmaniasis in West Upper Nile, southern Sudan: course and impact from 1984 to 1994. *Int J Epidem* 1996;25(4):862-871.
- ⁵ Melaku Y, Collin S.M, Keus K, Gatluak F, Ritmeijer K, Davidson RN. Treatment of kala azar in southern Sudan using a 17-day regimen of sodium stibogluconate combined with paromomycin: a retrospective comparison with 30-day sodium stibogluconate monotherapy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 77(1), 2007, 89-94.
- ⁶ Chappuis F, Alirol E, Worku DT, Mueller Y, Ritmeijer K. High mortality among older patients treated with pentavalent antimonials for visceral leishmaniasis in East Africa and rationale for switch to liposomal amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemoth* 2011; 55(1): 455-6.
- ⁷ Diro E, Hailu A, Lynen L, et al. VL-HIV co-infection in East-Africa: current challenges and perspectives. Abstract at 7th European Congress on Tropical Medicine and International Health, Barcelona, Oct 2011.
- ⁸ Ritmeijer K, Veeken H, Melaku Y, Leal G, Amsalu R, Seaman J, and Davidson R.N. Ethiopian kala azar: generic sodium stibogluconate and Pentostam are equivalent; HIV coinfecting patients have a poor outcome, *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*, 2001, 95 (6): 668.
- ⁹ Ritmeijer K, Dejenie A, Assefa Y, Hundie TB, Mesure J, Boots G, den Boer M, Davidson RN. A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV-prevalence. *Clin Infect Dis*, 2006, 43 (3): 357-64.
- ¹⁰ Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, Kumar N, Verma N, Mahajan R, Kumar P, Kumar R, Das P, Mitra G, Flevaud L, Ferreyra C, Remartinez D, Pece M, Palma PP. Liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-coinfected patients: 2-year treatment outcomes in Bihar, India. *Clin Infect Dis*. 2011, 53(7):e91-8.
- ¹¹ Ritmeijer K, ter Horst R, Chane S, Aderie EM, Piening T, Collin SM, Davidson RN. Limited effectiveness of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome®) for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV prevalence. *Clin Infect Dis*, diciembre, 2011;53(12):e152-8.
- ¹² Ritmeijer K/ter Horst R, Management of visceral leishmaniasis-HIV coinfection: experience from the field. Late breaker oral presentation ICASA 2011, diciembre, 2011.
- ¹³ ter Horst R, Collin S, Ritmeijer K, Bogale A, Davidson RN. Concordant HIV infection and visceral leishmaniasis in Ethiopia: the influence on outcome of anti-retroviral treatment and other factors. *Clin Infect Dis*. 2008, 46(11): 1702-9.
- ¹⁴ WHO/TDR. Visceral leishmaniasis rapid diagnostic test performance. Diagnostics Evaluation Series No4. Ginebra, 2011. -72.
- ¹⁵ Sinha PK, Roddy P, Palma PP, Kociejowski A, Lima MA, Rabi Das VN, Gupta J, Kumar N, Mitra G, Saint-Sauveur JF, Seena S, Balasegaram M, Parreño F, Pandey K. Effectiveness and safety of liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis under routine program conditions in Bihar, India. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83(2): 357-64.
- ¹⁶ Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, Rai M, Murray HW et al. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Eng J M* 2010;11;362(6):504-12.
- ¹⁷ WHO. Control of the leishmaniases: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22-26 March 2010. WHO Technical Report Series 949, Ginebra, 2010.
- ¹⁸ Thakur CP, Kumar A, Mitra G, et al., Impact of amphotericin-B in the treatment of kala-azar on the incidence of PKDL in Bihar, India. *Indian J Med Res* 128, 2008, 38-44.



Ficha técnica

¿Qué es la leishmaniasis visceral?

La leishmaniasis visceral, también conocida como kala azar, es una enfermedad transmitida en todo el mundo por un vector protozoario, y endémica en 76 países del mundo. La incidencia anual se estima entre 250.000 y 300.000 casos, de los cuales, más de un 90% se produce en India, Bangladesh, Sudán, Sudán del Sur, Etiopía y Brasil, donde afecta con más frecuencia a las poblaciones más pobres.



© ANNA SURINYACH

La LV supone la segunda causa de muerte producida por un parásito, después de la malaria. Se caracteriza por presentar síntomas entre los que se encuentran la fiebre prolongada, pérdida de peso, distensión del bazo, anemia y depresión del sistema inmune. Sin tratamiento, esta enfermedad es mortal en la mayoría de los casos, pero un diagnóstico y tratamiento a tiempo es casi siempre efectivo, incluso en entornos remotos y con recursos limitados.

Las epidemias de LV asociadas a una alta mortalidad suelen producirse frecuentemente en contextos marcados por el conflicto, los desplazamientos de población, la desnutrición, y la falta de acceso a la atención sanitaria, factores que pueden acelerar el desarrollo y la extensión de la enfermedad. En el brote actual de Sudán del Sur, se ha tratado a más de 10.000 pacientes entre finales de 2009 y octubre de 2011. MSF dio tratamiento a 5.000 de esos pacientes.

El manejo de pacientes coinfectados con LV y VIH constituye un desafío importante. Ambas enfermedades inciden mutuamente en una espiral dañina: los pacientes de VIH/sida son mucho más susceptibles de desarrollar LV, y una vez que se infectan, la LV acelera el avance del sida, resulta mucho más difícil de tratar, y suelen producirse recaídas frecuentes.

Transmisión y diagnóstico

Las diferentes especies del parásito *Leishmania* son causantes de la enfermedad y se transmiten mediante las picaduras de las moscas de arena, insectos de la familia de los flebotomos. En el este de África y el sur de Asia, los seres humanos constituyen el reservorio más importante para los parásitos. En estas regiones, la leishmaniasis dérmica post kala azar (PKDL), una erupción que aparece, a veces, después del tratamiento de LV, contribuye a la transmisión posterior de la enfermedad.

Los pacientes que presentan signos clínicos de LV pueden ser diagnosticados mediante la prueba de diagnóstico rápido basada en el antígeno rK39. En el subcontinente indio, esta prueba tiene una alta sensibilidad y gran especificidad para confirmar o descartar la LV, incluso cuando se utiliza como única prueba. En el este de África, un resultado positivo de la prueba rápida rK39 confirma el diagnóstico, pero los casos clínicamente sospechosos con un resultado negativo necesitan ser examinados por otra prueba serológica, la prueba de diagnóstico por aglutinación (DAT), o mediante exámenes microscópicos de muestras del bazo, la médula espinal o de ganglio linfático. Estas técnicas requieren especialización técnica y laboratorios que apenas suelen encontrarse en las zonas afectadas por la LV.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento con que se cuenta en la actualidad incluyen los antimoniales pentavalentes, (es decir, el estiboglucanato o SSG, y antimonio de meglumina), así como paromomicina, miltefosina, anfotericina B desoxicolato y anfotericina B liposomal (L-AmB) comercializada bajo el nombre de AmBisome. Hay guías de tratamiento específicas por continente debido a los diferentes grados de eficacia en las distintas regiones. Aunque la lista de opciones de tratamiento puede parecer muy amplia, cada uno tiene serias limitaciones. Se han desarrollado tratamientos combinados con los fármacos existentes para optimizar la eficacia y la seguridad del tratamiento y reducir el coste y el período de hospitalización.

Cuando se trata solamente con antimoniales pentavalentes (SSG), el paciente debe someterse diariamente, durante 30 días, a dolorosas inyecciones intramusculares. Este medicamento tiene además graves efectos acumulados y es muy peligroso para pacientes coinfectados de VIH-LV. La paromomicina (PM) es un fármaco contra la leishmaniasis más barato pero requiere administrarse en combinación con otro fármaco con el objetivo de optimizar su empleo. Los países africanos se encuentran en el proceso de modificar el régimen de 30 días de tratamiento con SSG al tratamiento combinado de 17 días con SSG y PM recomendado por la OMS para los pacientes sin VIH, y que ha desarrollado la DNDi y todos los socios de la Plataforma de Leishmaniasis de África Oriental (LEAP por sus siglas en inglés), de la que forma parte MSF. Ambos fármacos se administran mediante inyecciones intramusculares.

La miltefosina, un medicamento oral, está contraindicado durante el embarazo, y debe administrarse idealmente en tratamientos combinados para evitar que el paciente genere resistencias al medicamento. La monoterapia con este fármaco dura 28 días y exige una adherencia rigurosa.

La L-AmB se administra por vía intravenosa y requiere un almacenamiento y transporte que evite exponer los viales a temperaturas superiores a 25° Celsius (77° Fahrenheit). Su precio actual supone un obstáculo significativo para el acceso al tratamiento. En cualquier caso, hay muchas razones para pensar que la L-AmB puede llegar a convertirse en la base de los tratamientos de primera línea para todos los pacientes, usándose bien como único fármaco o en tratamientos combinados.

En India y Bangladesh, MSF ha aplicado regímenes de tratamiento de corta duración con L-AmB (con una dosis total de 15-20 mg/kg) consiguiendo una tasa de curación inicial de más del 98% con un buen perfil de seguridad. En 2010, un comité de expertos de la OMS recomendó el uso de L-AmB en dosis únicas o en tratamientos de corta duración como terapia de primera línea para el sur de Asia. MSF trabaja junto a la DNDi y otros aliados en un estudio clínico para evaluar la eficacia y viabilidad en el terreno de una dosis única de L-AmB (10 mg/kg) y tratamientos combinados (L-AmB con miltefosina y miltefosina con paromomicina). Los resultados de este estudio

contribuirán a que los países del sur de Asia actualicen sus recomendaciones de tratamiento. El plan actual de eliminación de la LV que pusieron en marcha India, Nepal y Bangladesh en 2005 aún continúa basándose en el tratamiento con miltefosina. La L-AmB en África resulta menos eficaz y se necesitan dosis más altas en comparación con el subcontinente asiático. No obstante, es conveniente su empleo en casos de fracaso terapéutico, en pacientes graves, pacientes coinfectados de VIH-LV, mujeres embarazadas y mayores de 45 años.

La anfotericina B desoxicolato es un tratamiento que exige lentas perfusiones intravenosas por goteo, a diario, o un total de 15 dosis administradas cada dos días. El paciente necesita una hidratación cuidadosa así como ingerir potasio para evitar daños renales o hipopotasemia. Debería descartarse su utilización, una vez que se cuente con la L-AmB.

MSF y la leishmaniasis visceral

Desde 1988, MSF ha tratado a más de 100.000 enfermos de kala azar, principalmente en Sudán, Sudán del Sur, Etiopía, Kenia, Somalia, Uganda, India y Bangladesh.

MSF y otras organizaciones han validado e introducido una prueba de diagnóstico rápido (tiras reactivas basadas en el antígeno rk39) que gracias a su facilidad de empleo y conveniencia ha permitido descentralizar el diagnóstico y, en ocasiones, también el tratamiento a áreas remotas, donde no pueden establecerse laboratorios, y de este modo se ha mejorado el acceso a la atención en zonas endémicas.

Tanto en el este de África como en Asia y en Georgia, la experiencia operacional de MSF ha ayudado a cambiar protocolos de tratamiento nacionales e internacionales. Por ejemplo, para el kala azar africano, la Organización Mundial de la Salud recomienda ahora una terapia combinada de SSG y paromomicina, un tratamiento que MSF estudió e implementó en Sudán del Sur en 2002 y que ha sido recientemente evaluado por estudios de la DNDi.

En Etiopía, donde entre un 20 y un 40% de los pacientes de LV también padecen la infección del VIH, la atención a ambas enfermedades está integrada estrechamente. Uno de los mayores desafíos en la atención a los pacientes coinfectados con VIH-LV es la excesiva toxicidad de los antimoniales y la poca eficacia de la anfotericina B liposomal (incluso en dosis altas) en estos casos. Los pacientes coinfectados de VIH-LV necesitan un mejor manejo para que se disminuya las altas índices de recaídas y mortalidad que se dan en muchos centros. Basándose en unos datos iniciales alentadores, MSF está trabajando para lograr la validación de un paquete estándar de manejo que incluye un primer tratamiento optimizado (L-AmB con miltefosina), inicio temprano de tratamiento ARV y una profilaxis secundaria (con inyecciones mensuales de pentamidina).

MSF insta a:

-
- **Los programas nacionales de LV en el sur de Asia para que implementen mejores tratamientos: dosis únicas o tratamientos** de corta duración con L-AmB o tratamientos combinados de corta duración.
- **Los países endémicos para que registren los fármacos para LV:** no todas las opciones de tratamiento están registradas en todos los países endémicos, lo cual limita el acceso de los pacientes de dichos países a estos medicamentos.
- **Reducir el precio de la anfotericina B liposomal** para acelerar la implementación del tratamiento con este fármaco allí donde se necesite.
- **A los donantes y países endémicos** para que aumenten la financiación de los programas de LV.

MSF pide un aumento de fondos para I+D en base a las necesidades:

-
- **Mejores medios y más simples:** Se necesita una prueba más sensible que la actual rK39 para los primeros diagnósticos de la LV en el este de África. Sobre todo se necesita una prueba de diagnóstico rápida que pueda emplearse en todo el mundo tanto para el diagnóstico, como para la comprobación de la curación y para la detección de recaídas.
- **Nuevos medicamentos** de administración oral, que sean seguros (incluido en el período de embarazo), de corta duración, baratos y eficaces en todas las regiones endémicas. También se necesitan mejores tratamientos para pacientes coinfectados con VIH, así como el desarrollo de un fármaco de administración oral para la PKDL.
-

Cronología del trabajo de MSF en leishmaniasis visceral (VL)

1988: MSF atiende un brote de una enfermedad desconocida en un campo de desplazados de sursudaneses en las afueras de Jartum. Se trata de la LV. Inicio del primer programa de MSF para el tratamiento de la LV en Jartum.

1989: Descubrimiento de una epidemia de LV devastadora en la región del Alto Nilo Occidental en Sudán del Sur. Inicio de una intervención en Leer, en medio de un fuerte conflicto.

1990: Se logra acceso al foco de la epidemia en Duar (Alto Nilo Occidental); y se proporciona tratamiento a más de 10.000 pacientes de LV durante el primer año del proyecto.

1992-1994: Primeros estudios clínicos llevados a cabo por MSF en Sudán del Sur para investigar la eficacia de nuevos tratamientos en condiciones de terreno (tratamiento combinado de SSG y PM; AmBisome para casos complicados de LV).

1996: Publicación de un estudio de mortalidad retrospectiva que indica que alrededor de 100.000 personas han muerto durante la epidemia en el área de Alto Nilo Occidental entre 1984 y 1994.

1995-1997: MSF amplía sus programas de atención y tratamiento de LV a la zona del norte de Jonglei, asolada por la guerra, en Sudán del Sur, al estado de Gedaref en Sudán, y a Humera en Etiopía.

1997-1999: Tres estudios clínicos de MSF en Sudán, Kenia y Etiopía confirman la misma eficacia entre el genérico de SSG y el de marca. Como resultado de este estudio, en Sudán y en Etiopía se aprueba la utilización del genérico de SSG, que resulta mucho más barato.

2000-2002: MSF inicia programas de LV en la comunidad de Pokot, al este de Uganda, en los campos de refugiados somalíes de Kenia, y en la región de Bakool en Somalia, así como en la de Alto Nilo en Sudán.

2002: Durante un brote de grandes dimensiones, se introduce en Sudán del Sur el tratamiento combinado de SSG-paromomicina durante 17 días, como tratamiento de primera línea.

2003-2004: En un ensayo clínico llevado a cabo por MSF en Etiopía se demuestra que la miltefosina es más segura que los antimoniales en pacientes coinfectados de VIH-LV.

2003-2004: Los estudios de evaluación del diagnóstico que se llevan a cabo en los proyectos de MSF en Sudán y Uganda provocan la introducción de la RDT rK39 en los algoritmos diagnósticos de MSF para los programas del este de África, en los que se incluye Etiopía, lo que incide de manera fundamental en la mejora del acceso al diagnóstico y tratamiento de los trabajadores migrantes de la región.

2005: Después de un largo proceso de traspaso, el Ministerio de Salud asume las actividades de atención a la LV que venía desarrollando MSF en el estado sudanés de Gedaref.

2005/2006: MSF realiza una intervención de emergencia para LV en la región etíope de Amhara.

2007-2008: MSF traspasa sus actividades de LV en Uganda, e inicia dos nuevos proyectos de LV a lo largo de la frontera en la región keniana de Pokot.

2006: MSF realiza investigaciones sobre la coinfección de VIH-LV centradas en el papel del tratamiento ARV para prevenir posibles recaídas y en la precisión de las pruebas de diagnóstico rápido rK39 en pacientes coinfectados con VIH y LV.

2007: MSF inicia una intervención en el estado de Bihar, en India, el mayor foco endémico de LV en el mundo. En tres años, se da tratamiento a 6.000 pacientes con anfotericina B liposomal con resultados excelentes (tasa de curación del 98%).

2009: Debido a un incidente de seguridad grave, MSF tiene que evacuar el proyecto de la región de Bakool en Somalia.

2009-2011: MSF responde a un nuevo gran brote de LV en Sudán del Sur; se instalan 11 centros de tratamiento, y se apoya al Ministerio de Salud y a otras ONG para la mejora del acceso de las comunidades afectadas en un contexto sujeto a conflictos y violencia constantes.

2010: MSF reinicia sus actividades de LV en Gedaref, al norte de Sudán, e inicia actividades de LV en Bangladesh.

2011: El número de pacientes tratados de LV por MSF supera los 100.000.

Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)

Médico en un encuentro informativo sobre Chagas con campesinos de comunidades rurales. Honduras, 2001.



© SERGE SIBERT / COSMOS

Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)

Hace más de una década, MSF decidió romper el silencio que rodea a esta enfermedad y atender a las poblaciones olvidadas. Es posible proporcionar tratamiento, incluso en las zonas más aisladas.

● *“Yo le pediría a los ministros de Salud que presten más atención a las personas vulnerables, las que viven en zonas rurales donde es más difícil el acceso a los servicios de atención sanitaria. Aquellos que viven en esas zonas están olvidados.”*

Paciente de 55 años, Cochabamba, Bolivia

La mayoría de las personas afectadas por la enfermedad de Chagas (entre 8 y 10 millones, según se estima) viven con escasos recursos en las zonas rurales de América Latina. El insecto triatomino, vector del parásito *Trypanosoma cruzi* que causa la enfermedad, prolifera en las casas de adobeⁱ en las que viven la mayoría de los pacientes. La enfermedad de Chagas se suele conocer como una “enfermedad invisible”, ya que gran parte de los pacientes no presentan síntomas. Suelen manifestarse solo cuando las personas que lo padecen mueren súbitamente a consecuencia de la enfermedad, y de las condiciones de vulnerabilidad en que los deja el Chagas. En años recientes, a medida que se han incrementado los movimientos migratorios y los viajes a otras partes del mundo, se ha diagnosticado de Chagas a algunas personas en Europa, Norteamérica y Asia. Pero todos ellos representan una minoría de todos los casos, y el perfil principal de un paciente de Chagas sigue siendo el mismo.

El acceso de los pacientes a la atención sanitaria para el diagnóstico y el tratamiento está excesivamente limitado en las zonas rurales de los países endémicos. Hay varios factores

que agravan esta situación: muchos médicos y enfermeras no tienen grandes conocimientos sobre la enfermedad de Chagas ni incluso de que exista la posibilidad de tratarla; los puestos de salud en las zonas rurales carecen de medios de diagnóstico y tratamientos; y la enfermedad no suele presentar síntomas durante muchos años.

Hace más de una década, MSF decidió romper el silencio que rodea a esta enfermedad y atender a las poblaciones olvidadas. Desde 1999, MSF ha realizado la prueba a más de 80.000 personas y ha dado tratamiento a más de 4.160 pacientes. Mediante la adaptación de los modelos de intervención al terreno, las actividades de incidencia ciudadana sobre la enfermedad y desarrollando la capacidad de los sistemas sanitarios del Ministerio de Salud, MSF ha demostrado que proporcionar el tratamiento es posible, incluso en las zonas más aisladas.

ⁱEl adobe es una masa de barro mezclado a veces con paja, moldeada en forma de ladrillo y secada al aire, que se emplea en la construcción de paredes o muros.

Modelos operacionales de intervención: Ampliación del acceso al tratamiento

● “En los años 2000 y 2001, una ONG llegó a San Agustín para realizar pruebas de Chagas, hepatitis B, sífilis y de virus de Hanta a toda la comunidad. Fue entonces cuando gran parte de la comunidad supo que tenía Chagas. La ONG se fue, y yo no tenía tratamientos que ofrecer a los que habían sido diagnosticados. La comunidad hizo varias solicitudes de tratamiento a los servicios de atención sanitaria regionales. Ellos me pidieron que les informara de dónde podrían adquirir los medicamentos. Yo tenía a pacientes que llegaban con dolores en el pecho. Entonces, una de las mujeres de nuestra comunidad falleció. Todos supimos que había sido a consecuencia del Chagas. Era frustrante el hecho de no contar con ayuda por parte del Ministerio de Salud. En 2011, MSF llegó y nos alegramos mucho al saber que finalmente contaríamos con tratamiento para muchas de las personas de nuestra comunidad.”

Promotor de salud, de 23 años. Comunidad de Pedro P. Peña, Chaco, Paraguay

MSF ha implementado tres modelos operacionales distintos en su trabajo en la enfermedad de Chagas, cada uno de ellos adaptado al contexto y las necesidades de las poblaciones afectadas. Los modelos de intervención evolucionaron con el tiempo para ampliar las actividades de prevención y control a través de un programa más completo que incluyó el control vectorial, el diagnóstico y el tratamiento. Estos tres modelos, no excluyentes entre sí, y que se han utilizado a veces de forma conjunta, son el modelo integrado, el modelo comunitario y el modelo vertical.

El modelo integrado

La esencia de la estrategia integrada es que se proporcionen todos los mecanismos de diagnóstico y tratamiento en las estructuras de salud existentes. El personal, principalmente a nivel de atención primaria, debe seguir las directrices de referencia adecuadas. Este modelo puede ser altamente sostenible, si se cuenta desde su puesta en marcha con la planificación adecuada y el compromiso a largo plazo del Ministerio de Salud. Esto garantiza la ejecución eficaz del proyecto y facilita un buen proceso de traspaso del programa, a su debido tiempo.

La estrategia integrada necesita pocos recursos, la mayoría de los cuales deben ser provistos por el gobierno, o por los actores regionales o comunitarios. Por el momento, debido a la ausencia de financiación, las ONG y otros actores serán los impulsores principales. Dicho esto, un programa que demuestra su pertinencia y eficacia tendrá más oportunidades de asegurarse recursos adicionales procedentes de los programas nacionales a medida que pasa el tiempo, tal como fue el caso en la zona urbana de Cochabamba, en Bolivia, entre los años 2007 y 2010.

El modelo comunitario

El modelo comunitario tiene el objetivo de responder a la comunidad por entero, más que a los casos individuales dentro de la misma, así como de establecer un programa del que se pueda responsabilizar la comunidad en el futuro. Con esta estrategia, los protocolos de diagnóstico y tratamiento se simplifican y adaptan a las limitaciones que supone el trabajo en las zonas rurales. Los índices de cobertura tanto del diagnóstico como del tratamiento son más altos, pero se necesitan recursos adicionales.

En la práctica, MSF garantiza inicialmente la calidad y la continuidad de la atención mediante la proporción de un “paquete de servicios de Chagas” a la comunidad y mediante el suministro de la mayoría de los recursos humanos y los equipos que se necesitan. El centro de las operaciones debe situarse en las clínicas de atención primaria donde se encuentra el personal local y se almacenan pruebas de diagnóstico rápido (RDT) y medicamentos.

La educación y la capacitación son elementos fundamentales de esta estrategia. Los equipos llevan a cabo, desde la clínica, actividades de información, educación y comunicación (IEC) ampliamente en las comunidades. Tanto el diagnóstico como el tratamiento se realizan en las propias instalaciones de la aldea o la ciudad, lo que facilita el posterior traspaso del programa a los actores locales que pueden hacerse cargo del mismo, como ha sido el caso en el programa de la zona rural de Cochabamba, en Bolivia, desde 2008 hasta la fecha.

“Enfrentando la enfermedad de Chagas”. Actividades de incidencia ciudadana. Chaco, Paraguay, 2012.



© ANNA SURINYACH

El modelo vertical

Con esta estrategia, los programas se establecen en paralelo a los sistemas estatales y pueden llevarse a cabo independientemente. La idea es agilizar los procesos para que puedan implementarse iniciativas de prevención, detección de casos y tratamiento más precisas, rápidas, reactivas y menos burocráticas. Un equipo independiente lleva a cabo las actividades de IEC, coordina las campañas masivas para la realización de pruebas, confirma los diagnósticos y proporciona el tratamiento. Hay poca interacción con los sistemas de salud primaria y secundaria, exceptuando las referencias a los hospitales de los casos complicados y el tratamiento de los efectos secundarios derivados del tratamiento antiparasitario.

La población objetivo se selecciona en base a criterios que pueden incluir el mayor o menor acceso a la atención sanitaria con que se cuente, o el nivel de seroprevalencia o de infestación de chinches en las zonas donde vive la población. Esta estrategia arroja altos índices de cobertura en la realización de pruebas y el tratamiento porque se propone el acceso de todos los grupos de población seleccionados en zonas geográficas determinadas. El coste es más alto y el énfasis en una acción a fondo y rápida en la realización de pruebas, diagnóstico y tratamiento del máximo número de personas dentro de una población seleccionada, limita los esfuerzos de establecer la sostenibilidad del programa a largo plazo, lo que representa la desventaja más importante de esta estrategia. Un ejemplo de este modelo fue el proyecto de Tarija, en Bolivia, que se llevó a cabo de 2003 a 2006.

Pruebas de diagnóstico rápido (RDT) y una prueba de curación: ¿Qué ofertas hay para el diagnóstico de Chagas?

● *“Hace quince años, me diagnosticaron de Chagas y tuve algunos problemas cardíacos. Los trabajadores sanitarios utilizaron los triatomos insertados en mi brazo, que se alimentan de mi sangre (xenodiagnóstico) para hacerme la prueba del Chagas. Después de 90 días, encontraron parásitos en los insectos, por lo que supe que tenía Chagas. Tuve que esperar mucho tiempo para el diagnóstico y después, no tuve opciones de tratamiento. En 2010, cuando empecé a trabajar con MSF, quise formar parte del estudio de PCR de la Plataforma de Chagas (que conocí por medio de mi trabajo en la organización) y finalmente, me trataron. Estoy muy contento por haber formado parte de un estudio que tiene el objetivo de comprender mejor esta enfermedad que afecta a tantas personas de mi comunidad”*

Paciente de 55 años y trabajador de MSF, Cochabamba, Bolivia

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el diagnóstico que se realiza durante la fase crónica de la enfermedad de Chagas consta de dos pruebas serológicas convencionales que detectan la presencia de anticuerpos IgG (inmunoglobulina G). Se trata de los métodos de análisis de inmovinadsorción vinculado a enzimas (ELISA por sus siglas en inglés); del análisis por inmunofluorescencia indirecta (IFA) o por hemoaglutinación indirecta (IHA). Dichas pruebas de laboratorio deben llevarse a cabo por personal cualificado, así como con equipamiento e infraestructura específica. En muchos de los contextos más afectados por la enfermedad de Chagas estos métodos no están disponibles, o son inalcanzables, lo cual supone que no haya suficiente capacidad de diagnóstico por el momento para facilitar un tratamiento oportuno.

En la actualidad, contamos con varias pruebas de diagnóstico rápido (RDT) para la detección de los anticuerpos del *T. cruzi* en suero, plasma o sangre. Las pruebas son cualitativas o semicuantitativas y se basan en varios principios: inmunocromatografía, aglutinación de partículas, inmunofiltración o inmunodot (tiras reactivas). Los resultados se obtienen en un período de 15 a 30 minutos sin necesidad de contar con equipamiento eléctrico.

En 2008, MSF realizó un estudio transversal en Bolivia para evaluar el desarrollo de una prueba, llamada “Chagas Stat Pak”, consistente en un análisis de sangre entera en condiciones de terreno y se compararon los resultados con las pruebas de diagnóstico convencionales. Esta prueba presentó una alta especificidad (99%), y su baja sensibilidad (93,4%) se compensó con el aumento del acceso al diagnóstico. Los casos positivos que resulten de la RDT deben pasar el proceso de confirmación mediante una prueba ELISA solamente, o con la combinación de ELISA/IHA tal como establecen las recomendaciones internacionales.

A la espera de nuevos árboles de diagnóstico simplificados

Todo esto resulta prometedor, pero la necesidad existente de confirmación por laboratorio es un impedimento considerable para lograr el objetivo de diagnosticar la enfermedad de Chagas en las estructuras de salud primarias en zonas remotas. La opción mejor sería un árbol diagnóstico que se basara en una sola RDT, o en una combinación de más de una RDT cuya sensibilidad y especificidad no fuesen inferiores a las pruebas convencionales de serología que se realizan en el laboratorio. Además, esa RDT ideal sería barata y fácil de usar. No sería necesario contar con equipamiento adicional externo, reactivos o refrigeración. Y preferiblemente, estaría empaquetada de forma individual.

Por el momento, hay 11 tipos de pruebas rápidas para el diagnóstico de Chagas disponibles en el mercado, y dos más solo para fines de investigación. Aparte del Chagas Stat Pak, han sido las mismas empresas fabricantes las únicas que han evaluado la sensibilidad y especificidad de todas estas pruebas.

En 2010, la OMS aprobó una resolución que exhortó a “la disponibilidad del diagnóstico y tratamiento de los pacientes de la enfermedad de Chagas en las estructuras de salud primaria de todos los países endémicos”. MSF pensó que era necesaria la realización de un estudio meticuloso sobre las RDT existentes. El estudio comenzó con el apoyo de OMS a finales de 2011. Se dividió en dos fases. La primera se llevará a cabo en diez laboratorios de referencia nacional situados tanto en países endémicos como no endémicos, y se evaluarán las 11 RDT que se comercializan en América, Europa y el Pacífico Occidental. La segunda fase se realizará a nivel de terreno y evaluará la efectividad y la conveniencia de la realización de pruebas rápidas de sangre entera. Ambas fases se han diseñado para ampliar nuestro conocimiento y comprensión de las actuales RDT, y MSF espera poder proponer algunos cambios en el árbol diagnóstico de la enfermedad de Chagas, basándose en sus hallazgos.

Pruebas de curación; ¿PCR?

¿Cuándo se cura una persona de la enfermedad de Chagas? Concluir que alguien está “curado” es un asunto muy complejo que ha originado muchas diferencias de opiniones y no pocas controversias. La noción de una “curación parasitológica” se puede interpretar de maneras diferentes, dada la necesidad de la eliminación completa de los parásitos tanto de la sangre como de los tejidos. La OMS define actualmente la “curación” como una “negativización” de los resultados de las pruebas de serología convencionales (ELISA/IHA/IFA), lo que significa que no haya presencia de anticuerpos.

Pueden pasar muchos años antes de alcanzar la curación, lo cual ha desanimado a muchas personas con la enfermedad de Chagas y no han comenzado su tratamiento, una dinámica que, cuando menos, dificulta bastante la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos.

En la actualidad, hay muy pocas iniciativas en busca de una prueba que confirme la curación de forma más temprana. Unos pocos laboratorios están tratando de diseñar nuevos biomarcadores, pero ninguno ha llegado a consensuarse todavía a nivel internacional. Sencillamente, no se han realizado todavía las inversiones a largo plazo y los compromisos necesarios para encontrar una prueba de ese tipo. Debe explorarse la posibilidad de nuevos incentivos, como los premios, que estimulen el desarrollo de una prueba de curación.

La falta de pruebas de curación más eficaces afecta a la validación de nuevas moléculas de tratamiento, ralentizando así la I+D, ya que se dificulta la medición de la efectividad de los nuevos medicamentos. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) resulta prometedora a corto plazo para la comunidad internacional, ya que se espera que pueda detectar los fallos del tratamiento y permita la evaluación de nuevas herramientas de tratamiento. Sin embargo, hasta el momento, solo se ha validado un protocolo de PCR1 (pero sin un diseño claro de estrategias de seguimiento) y muchos otros que se han desarrollado se catalogan en la categoría de PCR “de fabricación casera”.

La DNDi y MSF han estado colaborando en un estudio que evaluaría la facultad de la PCR para medir la respuesta parasitológica de los pacientes al tratamiento con benznidazol en la comunidad boliviana. El objetivo principal sería “estimar la ganancia de sensibilidad de varias estrategias con muestras múltiples de PCR frente a la actual (muestra única de 10ml) para detectar la fase crónica del Chagas al comienzo y después del tratamiento”. Se espera obtener resultados a finales de 2012. La información que se recoja se utilizará para identificar la estrategia de muestreo más eficaz, teniendo en cuenta varios factores, como la sensibilidad, el coste, el alcance del muestreo, y la respuesta clínica de los pacientes. Idealmente, el estudio contribuirá también a que MSF y otras organizaciones desarrollen estrategias y nuevos esquemas para el seguimiento post tratamiento, mientras que se facilita una mejor comprensión de la efectividad de ciertos medicamentos en el proceso de tratamiento.

Tratamiento antiparasitario para los pacientes de Chagas: ¡Es posible!

Una joven paciente con su tratamiento antiparasitario. Sucre, Bolivia, 2006.



© JUAN CARLOS TOMASI

● *“Me diagnosticaron la enfermedad de Chagas en 2011 y he podido acceder al tratamiento. Sufrí una mala reacción dérmica al benznidazol, y me dijeron que interrumpiera el tratamiento durante una semana. Entonces, comencé con nifurtimox, y pude completar mi tratamiento sin problemas. Estaba desesperada por conseguir el tratamiento, e incluso dejé de amamantar a mi hijo a los ocho meses para que pudiera ser tratada. Durante todos estos años, he tenido miedo al diagnóstico; era demasiado joven para morir y tenía familia. Mi madre, un hermano, mi marido y mi cuñada también han completado el tratamiento”.*

Paciente de 32 años, San Agustín, Pedro P. Peña, Chaco, Paraguay

MSF ha proporcionado diagnóstico y tratamiento antiparasitario gratuitos a los pacientes de Chagas en Honduras, Nicaragua, Guatemala, Colombia, Bolivia y Paraguay, un tratamiento que consiste en la anulación del parásito causante más que en el tratamiento sintomático, o de las complicaciones cardíacas o digestivas que suelen producirse. Actualmente, MSF tiene proyectos en Bolivia (el país con las mayores tasas de prevalencia de Chagas en el mundo), en la frontera con Paraguay, y en Colombia.

Los programas iniciales se centraron en el tratamiento de niños y adolescentes, ya que estos tienen más oportunidades de curación (si se infectan durante un período breve de tiempo) y presentan una mejor tolerancia a los medicamentos que los pacientes crónicos adultos con una infección más prolongada². Con el paso del tiempo, se acumularon nuevas evidencias a favor del tratamiento a los adultos y MSF comenzó a tratar, en primer lugar, a jóvenes hasta la edad de 18 años, y más tarde a adultos hasta la edad de 60 años. Idealmente, se debe aumentar el acceso al tratamiento mediante el sistema de salud primaria para todas las personas, en particular aquellas que viven en las áreas rurales. Sin embargo, hay todavía que realizar muchas actividades de ampliación.

En sus 12 años de experiencia en diferentes programas de prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas en contextos con recursos limitados (incluidos dentro de los sistemas de salud primaria existentes), MSF ha acumulado una importante cantidad de información que subraya la seguridad del benznidazol como tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas. Es importante tener en cuenta que de los más de 4.000 pacientes que se han tratado con benznidazol, como terapia de primera línea, en nuestros proyectos, no hubo casos de fallecimiento y solo un 1% de los pacientes sufrieron complicaciones por efectos secundarios. Con esto resulta evidente que el personal médico y de enfermería no debe dudar a la hora de tratar a los pacientes por miedo de los efectos secundarios a causa de la medicación, si se realiza un seguimiento adecuado del tratamiento. Estos hallazgos se han respaldado en diversas publicaciones científicas^{3,4,5} en las que se muestra cómo el tratamiento antiparasitario de adultos, que no presentan signos clínicos de la enfermedad, es viable. El segundo medicamento disponible es el nifurtimox, que continúa siendo la opción de tratamiento de segunda línea ya que sigue causando una gran preocupación por su seguridad, particularmente en pacientes adultos.

Los datos de MSF han sido claves en los cambios producidos a nivel internacional. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) aprobó en 2009 una resolución titulada “Eliminación

de las Enfermedades Desatendidas y de Otras Enfermedades Infecciosas Relacionadas con la Pobreza”⁶. Las recomendaciones fundamentales se centran en el sistema de suministro de tratamiento antiparasitario a todos los niños, la integración del diagnóstico de la enfermedad de Chagas en el sistema de salud primaria, y la extensión del tratamiento a adultos en la medida de lo posible. Esto supone un importante avance, pero los gobiernos deben garantizar que la resolución se implemente a nivel nacional y que tanto los donantes, la OPS y los ministerios de Salud de los países endémicos asignen los recursos humanos y financieros adecuadamente.

En dos resoluciones posteriormente aprobadas^{7,8}, se recomendó que el diagnóstico y el tratamiento de Chagas, tanto en su fase aguda como crónica, se integren en los niveles de salud primaria y que se fortalezca ahora el suministro de los tratamientos existentes con el objetivo de universalizar el acceso en el futuro. Ambas resoluciones contribuirán a posibilitar la inclusión del diagnóstico y el tratamiento a través de los programas de control de la enfermedad de Chagas.

Es necesario cerrar la brecha considerable que existe entre el número de personas que viven con Chagas y el de las personas que reciben tratamiento.

MSF exhorta a los gobiernos de los países endémicos de Chagas a:

- **Implementar la recomendación de la OPS** para integrar el diagnóstico de las personas afectadas en los niveles de atención primaria, y así mismo el tratamiento a los niños y, en la medida de lo posible, a los adultos, en el sistema de atención primaria, de forma gratuita, realizando el seguimiento de los posibles efectos secundarios.
- **Establecer un sistema de recogida de datos** para determinar la prevalencia de la enfermedad de Chagas.
- **Reforzar y perfeccionar las cadenas de suministro** de modo que los medicamentos y las pruebas de diagnóstico lleguen a los centros de atención primaria en las áreas más aisladas.
- **Implementar las actividades de control vectorial** después de explorar la presencia del vector en las casas circundantes y en los alrededores de un paciente determinado, y realizar la fumigación, si es necesario, para evitar la (re)infección.
-

La gravedad de la falta de suministro del tratamiento de primera línea: el caso del benznidazol

En 2011, debido a la escasez de benznidazol, hubo retrasos en la realización de las pruebas y del diagnóstico en las comunidades en riesgo donde se encuentran los proyectos de MSF en zonas rurales de Bolivia y Paraguay. Esto no solo fue un problema para MSF únicamente; la escasez de tratamientos de primera línea también afectó a la mayoría de los países endémicos. La producción de benznidazol se vio socavada por interrupciones en la fabricación, retrasos y una mala gestión en los mecanismos de distribución.

En cierto sentido, este es el asunto fundamental en cuanto a enfermedades tropicales desatendidas se refiere y, en particular, a las provocadas por kinetoplastidos. Desde 2006, cuando muchas más personas comenzaron a reconocer y comprender la enfermedad de Chagas, aumentó la demanda de benznidazol, no solo en países endémicos sino también en Europa y Norteamérica, donde aumenta el número de pacientes que se diagnostican de Chagas.

En 2003, la farmacéutica Roche, que hasta entonces había sido el fabricante original de benznidazol, transfirió la tecnología necesaria para su producción a LAFEPE, un laboratorio público de Brasil bajo la autoridad del Ministerio de Salud de ese país. LAFEPE se convirtió así en el único fabricante mundial de este medicamento.

Aunque LAFEPE poseía la capacidad industrial de producción del benznidazol, no cumplió los plazos o no gestionó adecuadamente los pedidos del medicamento. También fue muy defectuosa la distribución del producto final a los diferentes países y no se contó con el apoyo del Ministerio de Salud brasileño para realizarlo. Hubo retrasos en la adquisición de nueva fuente del principio farmacéutico activo (API por sus siglas en inglés) y una falta de coordinación entre el proveedor de este, Nortec, y LAFEPE y el Ministerio de Salud de Brasil. Todo ello provocó una escasez del producto a nivel mundial.

Los mecanismos para coordinar los pedidos y la distribución de las reservas de benznidazol a través de las organizaciones internacionales, como OPS para América (Fondo Rotatorio), y la OMS para la demanda en Europa y Asia-Pacífico, hasta ahora han fracasado por no poder prevenir la interrupción de la cadena del suministro del benznidazol.

En noviembre de 2011, el Ministerio de Salud de Brasil se comprometió a asumir medidas para solucionar la escasez producida a finales de ese año. A mediados de enero de 2012, el Ministerio de Salud confirmó que se produjeron, y aprobaron por las autoridades reguladoras, 1,7 millones de pastillas, con 1 millón de pastillas adicionales como fondo de reserva. No está claro si esto podrá satisfacer a toda la demanda actual, ya que la OPS nunca ha dado a conocer un plan que garantice la adecuada distribución de las reservas existentes a los países y a los pacientes que más los necesitan.

A finales de 2011, ELEA, una compañía farmacéutica privada con base en Argentina, anunció que habían producido y registrado un benznidazol genérico. La primera producción se donó a los programas de tratamiento en Argentina. La producción posterior podría destinarse a responder a las necesidades de otros países endémicos de Chagas. También hay otras iniciativas en Europa que se están desarrollando en busca de nuevas formulaciones del medicamento.

Sin embargo, estos no son los únicos problemas. De momento, no hay suficiente principio activo (API) para las próximas producciones de benznidazol en LAFEPE. El precio del API para los nuevos lotes de benznidazol puede aumentar hasta un 40%, produciendo un incremento del 30% en el precio del producto final. (ELEA no ha tenido problemas en la producción de benznidazol ya que también produce el API).

MSF seguirá de cerca todas estas iniciativas. Es necesario facilitar el acceso al benznidazol mediante el registro del producto en los países y considerarse su inclusión en la lista de medicamentos esenciales (EML). El precio del benznidazol debe seguir siendo asequible de modo que el precio no se vuelva un obstáculo para el tratamiento.

Paciente recibiendo el tratamiento antiparasitario para la enfermedad de Chagas. Arauca, Colombia, 2010.

Referencias

- ¹ Schijman AG, Bisio M International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis*. Enero, 2011. 11;5(1):e931.
- ² Yun O et al (2009) 'Feasibility, drug safety, and effectiveness of etiological treatment programs for Chagas disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-year experience of Médecins Sans Frontières.' *PLoS Negl Trop Dis* 3(7): e488.
- ³ Viotti R, Vigliano C, et al (2006) 'Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment. A non-randomized trial' *Ann Intern Med*. May 16;144(10):724-34.
- ⁴ Levi GC, Lobo IMF, et al (1996) 'Etiological drug treatment of human infection by *Trypanosoma cruzi*'. *Rev Inst Med Trop* 38: 35-8.
- ⁵ Coura JR, Abreu LL et al (1997) 'Estudo comparativo controlado com emprego de benznidazol, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de chagas'. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30(2):139-144, mar-abr.
- ⁶ Pan American Health Organization (2009a) Resolution CD49. R9. Elimination of Neglected Diseases and Other Poverty-Related Infections. Forty-ninth Directing Council. Washington DC.
- ⁷ Pan American Health Organization (2010) Resolution CD50.R17 Strategy and plan of action for the prevention, control and attention of Chagas disease. Fiftieth Directing Council. Washington DC.
- ⁸ World Health Organization (2010) Resolution WHA63.20 Chagas disease: Control and elimination. 63 Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra.



Ficha técnica

¿Qué es la enfermedad de Chagas?

La enfermedad de Chagas, o tripanosomiasis americana, es una enfermedad causada por el parásito *Tripanosoma cruzi* y se transmite principalmente por unos insectos de la familia de los triatominos, también conocidos como vinchucas, o chinches picudas, u otros nombres en dependencia de la región. La enfermedad es endémica en 21 países de América Latina y está asociada a contextos de exclusión socio-económica. También se han registrado casos en Europa, Estados Unidos y Japón. La OMS estima que hay entre 8 y 10 millones de casos en todo el mundo y que la enfermedad causa la muerte de 12.500 personas cada año, convirtiéndose así en la infección parasitaria más mortal del continente americano.



El curso natural de la enfermedad de Chagas (si no se recibe tratamiento) se desarrolla en dos fases: aguda y crónica. La fase aguda, aunque puede presentar síntomas, generalmente es asintomática y se caracteriza por el descubrimiento de la presencia del *T. cruzi* mediante un análisis parasitológico directo de sangre. La fase crónica se caracteriza por una baja presencia de parásitos y por altos niveles de anticuerpos (IgG), y presenta una de las siguientes formas clínicas: indeterminada, cardíaca o digestiva. Sin diagnóstico ni tratamiento antiparasitario en la fase temprana, un 30% de los pacientes, aproximadamente desarrollará problemas cardíacos, y un 10% podría padecer patologías intestinales irreversibles, en la fase crónica de la enfermedad. Actualmente, no se cuenta con herramientas que nos permitan determinar si una persona infectada sufrirá complicaciones crónicas. La mayoría de las personas infectadas con el *T. cruzi* no presentará síntomas de la enfermedad durante años. Muchos pacientes mueren de forma súbita durante la adolescencia temprana sin saber que tenían la enfermedad de Chagas.

Transmisión y diagnóstico

Se pueden establecer tres ciclos de transmisión de la enfermedad de Chagas: doméstico, peridoméstico y silvestre, cada uno con características determinadas por la especie del vector y su comportamiento biológico, la presencia de mamíferos domésticos o silvestres que actúan como reservorios, así como por factores socioeconómicos y del medioambiente. Los mecanismos de transmisión más comunes son: la transmisión vectorial, mediante transfusiones sanguíneas, transmisión congénita y oral (a través de alimentos contaminados).

El diagnóstico específico se realiza tradicionalmente mediante dos pruebas de laboratorio que detectan los anticuerpos contra el parásito. Desafortunadamente, estas pruebas son demasiado complejas para utilizarse ampliamente en los niveles de atención primaria. Es fundamental que las comunidades que viven en las zonas endémicas tengan acceso al diagnóstico mediante medios más simplificados y así puedan saber si han sido infectadas por el *T. cruzi*.

Las estrategias de control vectorial, que son fundamentales para limitar la expansión de la enfermedad, se basan en la detección del vector (la vinchuca) y en el rociado de las casas y de las áreas circundantes con insecticidas. En algunas zonas, las vinchucas se muestran resistentes a ciertos productos. Para eliminar los insectos de las casas, la pulverización debe ser exhaustiva y completa y se debe mejorar las condiciones del domicilio. Es muy importante que las actividades de control vectorial se realicen en paralelo a las de tratamiento a los pacientes para evitar así que vuelvan a infectarse.

Se deben realizar mayores esfuerzos para garantizar la calidad de los bancos de sangre de manera que se evite la contaminación de las transfusiones sanguíneas, examinar a las madres para la detección temprana de transmisión congéni-

ta, y ofrecer un diagnóstico temprano y dar tratamiento a los pacientes infectados.

MSF y la enfermedad de Chagas

Desde 1999, MSF ha ofrecido diagnóstico y tratamiento gratuitos de Chagas en Honduras, Nicaragua, Guatemala, Colombia, Bolivia y más recientemente en Paraguay, mediante distintos modelos de intervención. Actualmente MSF tiene proyectos en Bolivia –el país con la prevalencia de la enfermedad más alta del mundo–, en Paraguay y en Colombia. Hasta 2011, MSF ha realizado pruebas de Chagas a más de 80.000 personas y ha tratado a más de 4.200 pacientes.

Estos datos demuestran que, a pesar de que los recursos actuales son insuficientes, el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad es viable en contextos con recursos limitados y zonas remotas.

Tratamiento

Solo se dispone de dos fármacos para tratar la enfermedad de Chagas: benznidazol y nifurtimox. Ambos fármacos se desarrollaron hace más de 40 años en investigaciones que no iban dirigidas específicamente a la enfermedad del Chagas. El benznidazol es el tratamiento recomendado como primera línea. El nifurtimox aún continúa siendo la opción de tratamiento de segunda línea debido a que existe una gran preocupación sobre la seguridad de este fármaco, en particular en pacientes adultos.

El índice de éxito del tratamiento alcanza casi el 100% en los casos agudos. Sin embargo, es mucho menos eficaz en los casos crónicos y además puede provocar múltiples efectos secundarios por lo que debe ser administrado bajo supervisión médica. De los 4.200 pacientes que ha tratado MSF, no se ha registrado ningún caso de fallecimiento.

Debido a que los efectos secundarios del tratamiento suelen ser más comunes en pacientes mayores y al no contar con una prueba eficaz de curación, los médicos se han mostrado reacios hasta hace poco a administrar el medicamento. La experiencia de MSF y otros programas ha demostrado que los efectos secundarios son manejables con un seguimiento médico periódico. El tratamiento de los pacientes en fase crónica es factible y beneficioso, incluso después de que hayan sufrido leves complicaciones cardíacas (en sus formas clínicas iniciales de la fase crónica).

Desafíos

Con los recursos limitados que existen actualmente para tratar la enfermedad de Chagas, los equipos médicos tienen que enfrentarse a muchas interrupciones de suministro y a veces no cuentan con opciones de tratamiento. Se necesita urgentemente una producción de benznidazol asegurada, nuevas pruebas de diagnóstico, mejores medicamentos y una prueba de curación para proporcionar un acceso más amplio al diagnóstico de calidad y al tratamiento de millones de personas infectadas.

MSF pide mayor apoyo a los programas de control de la enfermedad:

-
- **Integración del diagnóstico y el tratamiento en las fases aguda y crónica de la enfermedad** como parte de la estrategia de control además del enfoque en el control vectorial por parte de los gobiernos de los países endémicos, donantes y OMS/OPS.
- **Realización de pruebas sistemáticas y de diagnóstico de la enfermedad de Chagas en los niveles de atención primaria en las zonas endémicas y en otras partes del mundo con movimientos de población procedente de dichas zonas:** La falta de recursos y de conocimientos sobre la enfermedad en los niveles de atención primaria limitan una estrategia integrada y proactiva.
- **Desarrollo de la prueba rápida existente y validación de otras nuevas:** Para posibilitar el diagnóstico accesible a los pacientes en el terreno, urge contar con medios de diagnóstico simples y asequibles.
- **Mayor acceso al tratamiento para niños y adultos en el sistema de atención primaria:** Millones de personas, en particular en las áreas rurales, nunca han tenido la posibilidad de saber si están infectadas ni de recibir tratamiento.
- **Integración del control vectorial con la atención a los pacientes:** Unos esfuerzos de prevención ineficaces solo provocarán una infestación continua y un riesgo mayor de (re)infección.
- **Mejores estimaciones de la incidencia de la enfermedad:** La carga de la enfermedad de Chagas está subestimada en las estadísticas oficiales. Los sistemas de vigilancia y registro inadecuados hacen que el Chagas tenga un grave subregistro a nivel mundial. Esto conlleva una previsión a la baja en la demanda para la adquisición de los medicamentos.

MSF pide una mayor financiación de I+D basada en necesidades:

-
- **Una prueba temprana de curación** es fundamental tanto para confirmar el éxito del tratamiento como para medir la eficacia de los nuevos medicamentos. Para ello se necesita el compromiso y la inversión a largo plazo de los laboratorios, investigadores y financiadores.
- **Se necesitan con urgencia nuevos tratamientos más eficaces y seguros** con el objetivo de sustituir a los dos fármacos que se desarrollaron hace más de 40 años.
- **Más inversión sostenible en I+D:** El total de los fondos destinados a I+D para la enfermedad de Chagas fue de solo 20 millones de dólares en 2010.
-

Cronología del trabajo de MSF en la enfermedad de Chagas

1999: MSF inicia el programa de diagnóstico y tratamiento de Chagas en Yoro, Honduras, después de que el huracán Mitch provocara daños devastadores en las infraestructuras del país. MSF, en colaboración con el Ministerio de Salud y el laboratorio nacional de Tegucigalpa, y en respuesta a la demanda de la población, comienza un programa integral que incluye control vectorial, diagnóstico y tratamiento para niños menores de 12 años.

2002: MSF abre su primer programa de Chagas en el país con más incidencia de la enfermedad en el mundo, Bolivia, en una zona con una prevalencia muy alta, el departamento de Tarija, donde proporciona tratamiento con benznidazol a la cohorte más grande de pacientes menores de 15 años, además de otras acciones como la realización masiva de pruebas, diagnóstico y tratamiento, y apoyo al control vectorial en las comunidades rurales.

2003: MSF abre un proyecto de Chagas en Olopa, Guatemala, donde ofrece diagnóstico y tratamiento en la estructura de salud primaria con un componente importante de IEC en las comunidades.

2005: MSF inicia la inclusión de pacientes menores de 18 años en el área periurbana de Sucre, Bolivia.

2007: MSF abre un proyecto en Cochabamba Urbana, Bolivia (con una estrategia integrada con el personal y las estructuras del Ministerio de Salud). Se incluye la proporción de tratamiento antiparasitario para adultos menores de 60 años.

2007: MSF es invitada a formar parte del Grupo de Trabajo de Chagas de la OMS.

2008: MSF inicia el proyecto en Cochabamba Rural, Bolivia, donde se implementa el enfoque comunitario.

2008: MSF realiza un estudio transversal para evaluar la eficacia de una RDT llamada "Chagas StatPak" en Sucre, Bolivia, con análisis de sangre entera en condiciones de terreno.

2009: Siguiendo el criterio de un concepto de trabajo regionalizado, MSF abre un nuevo proyecto en la zona del Chaco, en Paraguay.

2009: MSF participa, junto a la OMS y la DNDi en el grupo técnico de consulta para el Estudio de Fase II de posaconazol que se lleva a cabo en el hospital de Vall d'Hebron.

2009: En el centenario del descubrimiento de la enfermedad de Chagas, MSF lanza la campaña "Rompe el silencio" con el objetivo de sensibilizar e incidir en la necesidad de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento.

2010: MSF abre un proyecto de Chagas en Norte de Santander, Colombia.

2011: MSF, DNDi y la Plataforma de Chagas en Cochabamba, Bolivia, inician un estudio de PCR con el objetivo de comprobar la ganancia de sensibilidad de la PCR con múltiples muestras para detectar la fase crónica de la enfermedad. Los primeros resultados se esperan a finales de 2012.

2010: MSF coordina un estudio sobre la validación de RDT para un árbol diagnóstico de Chagas simplificado.

2011: MSF introduce el tratamiento no etiológico de pacientes crónicos de Chagas.

2011: MSF lleva a cabo misiones exploratorias para estudiar la pertinencia de abrir nuevos proyectos en países no endémicos (Estados Unidos e Italia) centrados en población migrante que no tiene acceso al diagnóstico y el tratamiento.

1999- 2011: MSF ha realizado pruebas a más de 80.000 personas y ha tratado a más de 4.100 pacientes en los últimos 11 años. Los modelos operacionales de la organización se aplican en muchos otros lugares. MSF ha realizado numerosas publicaciones sobre su experiencia operacional en Chagas. Así mismo, la organización ha participado en todas las iniciativas de la OPS para promover el tratamiento y manejo de los efectos secundarios del benznidazol.



Tripanosomiasis humana africana (enfermedad del sueño)



© ANNA SURINYACH

Tripanosomiasis humana africana (enfermedad del sueño)

Una condición previa para la integración eficaz de las actividades relacionadas con la enfermedad del sueño en los niveles de atención de salud primaria es la de contar con algoritmos y herramientas de diagnóstico y tratamiento simplificados, lo cual facilitaría el control de la enfermedad, en particular, en contextos remotos e inestables.

La tripanosomiasis humana africana (THA o enfermedad del sueño) es una enfermedad parasitaria que se transmite a los humanos por la mosca tsé-tsé en África subsahariana¹. Existen dos tipos de enfermedad del sueño. Están causados por dos subespecies de parásitos: *Tripanosoma brucei (T.b.) gambiense*, que se encuentra en África Occidental y Central, y el *T.b. rhodesiense*, que se halla en África Oriental y Meridional (la línea de separación transcurre a lo largo del Valle del Rift). La forma más extendida es la de *T.b. gambiense*.

La enfermedad se desarrolla en dos fases. Durante la primera fase, aparece fiebre, dolor de cabeza, y dolor en las articulaciones. La segunda fase, también llamada fase neurológica, sucede después de que el parásito invade el sistema nervioso central. El paciente puede sufrir confusiones y falta de coordinación, lo que provoca períodos de fatiga con intervalos de períodos de gran agitación. La enfermedad avanza con somnolencia diurna, insomnio, deterioro mental y, finalmente, coma. Sin tratamiento, es mortal.

Las personas afectadas se convierten en un reservorio del parásito *T.b. gambiense*. Por lo tanto, se puede controlar la THA mediante la realización de pruebas masivas a la población y el tratamiento de todos los pacientes infectados. La realización de pruebas masivas de la población es posible si se cuenta con equipos móviles que se desplacen a todos los pueblos de la zona afectada y así evaluar la mayor parte de la población posible. El control vectorial es otra estrategia para el control de la enfermedad.

Convocando a los pacientes para la realización de las pruebas de la enfermedad del sueño en una comunidad remota. República Centroafricana, 2011.

En 1986, los equipos de MSF proporcionaron atención a la población afectada por una epidemia de THA en Uganda. Desde entonces, MSF se ha convertido en la organización principal en el control de la THA *T. b. gambiense* en África subsahariana. En junio de 2011, se habían realizado pruebas a cerca de 3 millones de personas en los 23 programas que MSF ha desarrollado en siete países, y se había dado tratamiento a 50.000 pacientes, aproximadamente. Teniendo en cuenta la falta de actores comprometidos en la lucha contra la THA, MSF considera que es una responsabilidad incidir para el acceso al diagnóstico y tratamiento seguro y eficaz, y participar en, o encabezar, los proyectos de investigación clínica.

Cifra de pacientes con enfermedad del sueño tratadas en los programas de MSF desde 1986 a 2010

Localización	Período	Cifra de personas diagnosticadas	Cifra de pacientes tratados*
Angola**			
N'dalatando	1995 - 2001	216.309	7.584
Caxito	2002 - 2006	93.961	1.104
Camabatela	2004 - 2005	8.300	167
Mbanza Congo***	2001 - 2003	Sin datos	248
Chad			
Moissala	2009 - 2010	34.744	33
República Centroafricana			
Haut Mbomou	2001 - 2006	60.621	2.197
Batangafo	2006 - en curso	147.265	1.555
Maitikoulou-Markounda	2007 - en curso	14.498	1.183
Rep. Democrática del Congo			
Equateur Sud	1998 - 2002	300.017	655
Equateur Nord	2004 - 2005	4.624	154
Isangi	2004 - 2007	139.594	1.378
Haut - Bas Uélé	2007 - en curso	81.642	2.318
República del Congo			
Plateaux	2001 - 2003	58.417	913
Bouenza - Cuvette Est	2002 - 2005	254.842	1.854
Equip móvil - Ignie	2005 - 2007	48.507	416
Sudán del Sur			
Ibba - Maridi - Mundri	1999 - 2006	171.584	5.653
Kajo - Keji	2000 - 2006	161.577	2.845
Tambura - Ezo	2005 - 2006	52.076	764
Yambio	2006 - 2009	45.500	348
Uganda			
Moyo	1986 - 1993	399.311	8.798
Adjumani	1991 - 1996	286.120	5.697
Omugo - Yumbe	1997 - 2002	300.718	3.668
West Nile (otros)	2010 - en curso	36.928	16
Total	1986 - 2010	2.917.155	49.548

* Solo se muestran los pacientes tratados con THA confirmado parasitológicamente

** Los pacientes en fase intermedia (6-20 células blancas en CSF) se han incluido entre los pacientes de la fase 1

*** Los datos del programa de Mbanza en Congo, no pudieron ser recogidos, excepto la cifra de pacientes tratados divididos por fase en 2001

Fuente: Datos de programas de MSF

Gota de sangre recogida para el examen de la enfermedad del sueño. República Centroafricana, 2011.

Actividades comunitarias de sensibilización sobre la enfermedad del sueño. República Centroafricana, 2011.



© ANNA SURINYACH



© ANNA SURINYACH

Del melarsoprol al NECT, una revolución en el tratamiento de la segunda fase de la THA



Paciente recibiendo un doloroso fármaco derivado del arsénico, melarsoprol, para el tratamiento de la fase 2 de la enfermedad del sueño, antes de que el NECT estuviera disponible. Ibba, Sudán, 1999.



© REMCO BÖHLE

El tratamiento para la primera fase de la THA *T. b. gambiense*, consistente entre siete a diez inyecciones intramusculares diarias de pentamidina, no ha experimentado ningún cambio durante décadas. Aparte del dolor de las inyecciones y episodios ocasionales de hipotensión e hipoglucemia, la pentamidina, en general, se tolera bien y puede administrarse en las aldeas durante o después de la realización de pruebas.

El tratamiento de la segunda fase de la THA es una historia diferente. El melarsoprol, un derivado del arsénico, se ha utilizado desde 1949. Se administra en tres o cuatro series de tres o cuatro inyecciones intravenosas (y más recientemente en diez inyecciones consecutivas). El melarsoprol se asocia a episodios graves de diarrea con sangre, alergias muco-cutáneas, neuropatías periféricas e insuficiencia venosa. Pero entre los efectos peores, está el síndrome encefalopático que sufren entre el 5 y el 10% de los pacientes tratados, causando así entre un 3 y un 5% de la tasa total de mortalidad. Esto no solo representa un tragedia para los pacientes y sus familias, sino también algo muy doloroso para los proveedores de la atención, incluyendo a los equipos médicos de MSF que trabajan en Uganda y, últimamente, en otros países. A ello se suma que hasta un 30% de los índices de fracaso del tratamiento con melarsoprol se ha registrado en los programas de MSF, como por ejemplo, en Omugo, al noroeste de Uganda².

La frustración de los proveedores de atención fue aún mayor por el hecho de que el tratamiento existente, la eflornitina, que era presumiblemente más seguro, no estaba disponible. Desarrollado inicialmente como medicamento contra el cáncer, se descubrió que la eflornitina era activa in vitro contra la *T. b. gambiense* a finales de los años setenta. Poco después, se demostró que era eficaz en pacientes de Sudán que habían sufrido recaídas posteriores al tratamiento con melarsoprol. La agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos aprobó en 1990 la eflornitina intravenosa en dosis diarias de 400 mg/kg durante 14 días como tratamiento de la THA *T. b. gambiense*. A pesar de que la eflornitina se registró en Uganda en 1993, y posteriormente en otros países africanos, el productor original (Marion Merrel Dow, que pasó a convertirse en Hoechst Marion Roussel) interrumpió la producción del medicamento por falta de rentabilidad, y la búsqueda de la OMS y MSF de otro fabricante no tuvo frutos.

Esto supone una situación completamente inaceptable, que llegó al límite del absurdo cuando se comercializó un producto cosmético que contenía eflornitina y estaba indicado para prevenir la aparición del vello facial. La Campaña de Acceso a Medicamentos Esenciales de MSF, que fue creada poco antes, realizó un esfuerzo de incidencia que contribuyó a que la OMS y Aventis Pharma llegaran a un acuerdo de cinco años, con validez de 2001 a 2006. Este acuerdo permitió una producción apropiada de eflornitina para THA, una donación de medicamentos contra los tripanosomas de gran importancia (pentamidina, melarsoprol y eflornitina) y una financiación considerable para contribuir a las actividades de control de la THA.

El acuerdo de donación permitió que se produjera eflornitina a gran escala por primera vez desde que se descubrió su eficacia contra la *T. b. gambiense* más de veinte años antes. MSF introdujo la eflornitina como tratamiento de primera línea en sus programas y comprobó su eficacia y seguridad³⁻⁵.

La monoterapia con eflornitina fue sin duda una mejora sobre el melarsoprol, pero requería una buena cantidad de recursos para el transporte y la administración. Se necesitan 56

El desafío del control de la THA en zonas de conflicto

infusiones intravenosas de dos durante un período de 14 días, lo que exige la hospitalización permanente de los pacientes durante ese tiempo, la presencia de personal cualificado y una buena atención de enfermería. Todo ello hizo que la implantación del tratamiento con eflornitina en los países endémicos fuese muy lenta. Todavía en 2008, cerca de la mitad de los pacientes aún estaban siendo tratados con melarsoprol. Una preocupación adicional era la potencial resistencia que genera cuando se administra en monoterapia. El desarrollo de un tratamiento combinado más simplificado y de más corta duración era el camino lógico a seguir.

El único fármaco existente que podía combinarse con melarsoprol o eflornitina era el nifurtimox, un medicamento oral que se utiliza frecuentemente para la enfermedad de Chagas en América Latina, y que tiene una eficacia entre moderada y leve cuando se emplea en monoterapias prolongadas en pacientes con enfermedad del sueño. Los hallazgos preliminares que arrojó un ensayo aleatorio interrumpido y una serie de casos posteriores en Uganda mostraron que la combinación eflornitina-nifurtimox era segura y eficaz⁶⁻⁷. Esto sirvió de estímulo a MSF y a Epicentre, el brazo epidemiológico de MSF, a iniciar un ensayo clínico con un régimen de tratamiento combinado de más corta duración y simplificado con eflornitina (dos veces al día durante siete días) y nifurtimox oral durante 10 días. El ensayo se amplió a tres lugares de República Democrática del Congo, gracias a la alianza de la DNDi con otras instituciones como los ministerios de Salud de República del Congo y República Democrática del Congo y el Instituto de Salud Pública y Tropical de Suiza. Se comprobó que el tratamiento combinado con nifurtimox-eflornitina (NECT) era, al menos, tan eficaz y seguro como la monoterapia estándar de eflornitina (con una tasa de curación de 96,5% frente a 91,6%)⁸, y además se incluyó en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS, en mayo de 2009. La implementación del NECT en los países endémicos se ha desarrollado de un modo rápido e integral. A finales de 2010, solo uno de cada diez pacientes se trataba con melarsoprol. El NECT se introdujo en los programas de MSF desde enero de 2010 y desde entonces ha quedado demostrada su seguridad (con tasas de mortalidad en hospital por debajo del 0,5%) y su eficacia.

El equipo móvil de MSF para la enfermedad del sueño transportando un laboratorio móvil para la realización de pruebas a gran escala en determinadas zonas aisladas en el norte de la provincia de Bandundu, República Democrática del Congo, 2011.

La epidemiología de la THA *T. b. gambiense* se relaciona estrechamente con el conflicto. La inestabilidad política y las acciones militares interrumpen las actividades de control de la THA. Los equipos móviles a cargo de la búsqueda activa de casos son desmantelados y quedan inutilizados. Se obstaculizan las actividades de control vectorial, se reducen los suministros de medicamentos y diagnósticos, el personal médico cualificado huye de las zonas inseguras, y se rompen las redes de trabajo comunitarias. Además, el desplazamiento interno o los movimientos migratorios transfronterizos de las comunidades afectadas puede causar la creación de nuevos focos o la reactivación de los viejos (ya que las personas infectadas que portan el parásito pueden provocar la transmisión de la enfermedad si hay presencia de moscas tsé-tsé), o exponer a la población desplazada a las picaduras de la mosca tsé-tsé y a la THA⁹. Durante sus 25 años de historia, MSF ha implementado programas de control de la THA en varias zonas de conflicto, como Angola, República del Congo, Sudán del Sur, República Centroafricana y, como se ilustra más adelante, en Uganda y RDC.

A principios de 1980, la crisis política del norte de Uganda produjo la descomposición de las estructuras de salud y de los programas de control de la enfermedad. La guerra civil obligó a la mayoría de la población del estado de Nilo Occidental, en el noroeste del país, a buscar refugio en la vecina Sudán (ahora Sudán del Sur), una zona que todavía era altamente endémica de THA. A principios de 1985, estos refugiados, algunos de los cuales habían sido infectados por primera vez, comenzaron a retornar a Uganda y a asentarse nuevamente en grandes terrenos baldíos donde habían proliferado las moscas tsé-tsé. Esto produjo un gran brote de THA en la región del Nilo Occidental. MSF respondió mediante la realización de exámenes a casi medio millón de personas y tratando a más de 18.000 pacientes desde 1987 a 2002.

En Julio de 2007, MSF inició un proyecto para el control de la THA en Doruma, en el distrito de Haut-Uélé, en el noreste de RDC, cerca de las fronteras del actual Sudán del Sur y de República Centroafricana. La realización de pruebas y el tratamiento a los pacientes infectados comenzó en los distritos de salud de Doruma y Ango, y más tarde, en enero de 2009, un segundo equipo de MSF lo puso en marcha en Bili.

La prevalencia de la THA alcanzaba el 3,6% de media en las comunidades donde pudieron realizarse los análisis y se logró dar tratamiento a 1.570 pacientes hasta el mes de marzo de 2009, cuando todas las actividades se interrumpieron y los equipos tuvieron que ser evacuados después de un ataque de la guerrilla del Ejército de Resistencia del Señor (LRA por sus siglas en inglés) a la base de MSF en la localidad de Banda. Sin embargo, las capacidades de las estructuras sanitarias locales eran demasiado precarias para que MSF les traspasara la responsabilidad del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

MSF reanudó sus actividades de THA en Doruma, en diciembre de 2009, y las comenzó en Dingila y sus alrededores, en septiembre de 2010, dando tratamiento a una cifra superior a 1.800 pacientes más en 2010 y 2011. La situación de inseguridad de este contexto ha impuesto fuertes restricciones a las actividades del equipo móvil y por tanto ha impactado en todos los componentes del control de la THA a lo largo y ancho de la región. Además, los desplazamientos masivos de población que huye del conflicto han contribuido posiblemente a que resurja la THA en Bas-Uélé, por lo que MSF (junto a otras organizaciones aliadas) ha tenido que realizar análisis entre los refugiados procedentes de RDC que buscaron asilo en Sudán del Sur⁹.

La situación generalizada de inseguridad interrumpió también la búsqueda activa de casos en Batangafo, República Centroafricana, en 2011.



© ROBIN MELDRUM

La eliminación global y sostenible de la THA en el mundo: un largo camino por recorrer



© CARMEN BARRA

La THA ha supuesto históricamente un flagelo para África, aunque los esfuerzos de las autoridades coloniales del pasado siglo hicieron creer, en los años sesenta, que se trataba de una plaga del pasado. Sin embargo, desde los años setenta en adelante, se han producido varias epidemias graves. Desde los años noventa, los renovados esfuerzos para la detección activa de casos y el tratamiento de la THA mediante programas específicos de control produjeron una disminución en el número de casos registrados (de más de 26.000 casos en el año 2000 a menos de 7.200 casos en 2010^{10,11}). Este éxito evidente estimuló las expectativas de que la enfermedad estuviera en vías de erradicarse. En realidad, la enfermedad ha sido eliminada *de facto* en algunos países¹², pero aún quedan algunos “puntos calientes” en zonas aisladas y de conflicto, como ha podido comprobar MSF por su trabajo en RCA y RDC en los últimos años¹³. Paralelamente, aún quedan “puntos ciegos”, o grandes zonas de países endémicos donde no se ha llevado cabo una vigilancia activa de las poblaciones en riesgo. Por esta razón, la cifra verdadera de pacientes que sufren THA en África es desconocida. El enfoque actual de MSF consiste en disminuir la incidencia de la enfermedad en los “puntos calientes” y realizar la vigilancia epidemiológica en los “puntos ciegos”, actividades que deben estar en la base de cualquier debate sobre la eliminación de la THA en el mundo.

Una vez controlada la THA o eliminada en una zona concreta, se necesita realizar actividades de vigilancia constante y de respuesta para prevenir brotes posteriores. A medida que las cifras de pacientes de THA registrados en los países disminuyen, es fundamental que la financiación de los programas nacionales y de las actividades de investigación para nuevos diagnósticos y tratamientos se mantenga. MSF ha mostrado su preocupación por la tendencia entre los donantes de presionar para la integración de las actividades de THA en las estructuras de salud existentes. Esta estrategia podría ser contraproducente ya que la integración de las actividades de THA en los sistemas públicos de salud, actualmente, solo es posible en algunos contextos, debido a la debilidad de los servicios públicos de salud en la mayoría de los contextos endémicos de THA y la complejidad de las estrategias de diagnóstico y tratamiento. Aún es fundamental que se investiguen y desarrollen (i) métodos de diagnóstico simplificados y (ii) seguros, así como medicamentos eficaces y prácticos que puedan administrarse en ambas fases de la enfermedad. Las herramientas y algoritmos de diagnóstico y tratamiento simplificados suponen una condición previa para la integración exitosa de las actividades de THA en la atención de salud primaria y facilitarían las actividades de control, en particular, en contextos lejanos y/o inestables.

La necesidad de replantear las estrategias de diagnóstico

Los algoritmos de diagnóstico clásicos para la THA siguen una estrategia de tres etapas: realización de pruebas, confirmación parasitaria y determinación de la fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente. La realización de los exámenes se realiza mediante la prueba CATT, una prueba serológica producida por el Instituto de Medicina Tropical de Amberes, en Bélgica. El formato disponible en la actualidad (50 pruebas/vial) solo es adecuado en contextos con una gran carga de trabajo, ya que un vial solo tiene una duración de 7 días después de haber sido reconstituido. Recientemente, se produjo una presentación más adaptada (10 pruebas por vial, y termoestable) pero aún debe ser adquirida y distribuida por los programas nacionales de control en las zonas de baja prevalencia de THA. La confirmación parasitaria depende de la observación microscópica de tripanosomas en el líquido del nódulo linfático (obtenido por punción lumbar) o en la sangre tras una concentración mediante técnicas bastante complejas, como las de centrifugación, mHCT o mAECT. Esta última es la técnica más sensible, pero su producción en forma de paquete estándar ha sufrido muchos errores durante los últimos 20 años. La determinación de la fase de la enfermedad se realiza mediante un análisis microscópico del líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar que hace posible el recuento de las células blancas y la búsqueda de los parásitos.

Las estrategias de diagnóstico demandan una importante cantidad de equipos y materiales, así como la formación especializada y una supervisión constante por parte del personal de laboratorio. Los algoritmos actuales de diagnóstico están diseñados fundamentalmente para la realización masiva de pruebas a la población por medio de equipos móviles especializados. Además, no se tienen en cuenta ciertas características clínicas y se ignoran otras enfermedades que causan complicaciones neurológicas y fiebre persistente. Es necesario simplificar enteramente las estrategias de diagnóstico para permitir la integración de las actividades de THA dentro de las estructuras de salud públicas.

Por consiguiente, MSF pide:

-
- **Más I+D** en herramientas simplificadas, menos invasivas y más precisas.
- **Una prueba de diagnóstico rápido (RDT)** que se pueda emplear tanto para el cribado como para el diagnóstico, y
- **Pruebas de seguimiento y de determinación de la fase de la enfermedad** que sustituyan a la punción lumbar y al análisis del líquido cefalorraquídeo.
-

Paciente sometido a una punción lumbar para la confirmación de la fase de la enfermedad del sueño que padece. Maitikoulou, Silambi, República Centroafricana, 2012.

Perspectiva sobre el manejo clínico de la THA

● “Con la experiencia de primera mano de lo que supone para los médicos tener que someter a sus pacientes de enfermedad del sueño a un tratamiento con melarsoprol, supe (como muchos de los que trabajan en MSF) que las cosas tenían que cambiar. Y están cambiando. Actualmente, contamos con dos candidatos a nuevos fármacos de administración oral en fase de desarrollo que son prometedores para la enfermedad del sueño: oxaborol y fexinidazol. Si finalmente se cumplen las expectativas, podríamos asistir a nuevo paradigma para el tratamiento de la enfermedad del sueño. MSF y la DNDi trabajan conjuntamente para producir el cambio más importante en el tratamiento de la enfermedad del sueño en 25 años (con el NECT), y MSF será un actor fundamental para probar e introducir los nuevos tratamientos que estamos desarrollando”

Bernard Pécoul, director de la DNDi

En un futuro (y esperamos que no sea muy lejano) los médicos de primera línea, auxiliares clínicos y enfermeras en las atareas clínicas ambulatorias de las zonas rurales de África considerarán a la THA como un diagnóstico posible para los pacientes que presentan síntomas como las complicaciones neurológicas y psíquicas y la fiebre constante. Emplearán pruebas de diagnóstico rápido altamente sensibles y en centros específicos de atención para confirmar sus hipótesis. Si el resultado de la RDT resulta positivo para THA, habrá muchas posibilidades de que se trate de la THA *T.b. gambiense* y se administrará un tratamiento oral bajo una estrecha supervisión. El tratamiento será seguro, barato y eficaz en las dos fases de la enfermedad. De este modo, ya no será necesario visualizar el parásito para una confirmación total o someter a los pacientes a dolorosas punciones lumbares para conocer el estadio de la enfermedad.

Paciente tratándose contra la enfermedad del sueño. Sudán, 2000.

Referencias

- ¹ Brun R, Chappuis F, Burri C. Human African trypanosomiasis. *Lancet* 2010; 375:148-59.
- ² Legros D, Evans S, Maiso F, Enyaru JCK, Mbulamberi D. Risk factors for treatment failure after melarsoprol for *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis in Uganda. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 439-42.
- ³ Priotto G, Pinoges L, Fursa IB, Burke B, Nicolay N, Grillet G et al. Safety and effectiveness of first-line eflornithine for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in Sudan: cohort study. *BMJ* 2008;336(7646):705-8.
- ⁴ Balasegaram M, Harris S, Checchi F, Ghorashian S, Hamel C, Kanurakara U. Melarsoprol versus eflornithine for treating late-stage Gambian trypanosomiasis in the Republic of Congo. *Bull WHO* 2006; 84: 783-91.
- ⁵ Chappuis F, Udayraj N, Stietenroth K, Meussen A, Bovier PA. Eflornithine is safer than melarsoprol for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* human African trypanosomiasis. *Clin Inf Dis* 2005; 41: 748-51.
- ⁶ Priotto G, Fogg C, Balasegaram M, Erphas O, Louga A, Checchi F, et al. Three drug combinations for late-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: a randomized clinical trial in Uganda. *PLoS Clin Trials*; 1(8): e39.
- ⁷ Checchi F, Piola P, Ayikoru H, Thomas F, Legros D, Priotto G. Nifurtimox plus eflornithine for late-stage sleeping sickness in Uganda: a case series. *PLoS Neg Trop Dis*; 1(2): e64.
- ⁸ Priotto G, Kasparian S, Mutombo W, Nguouama D, Ghorashian S, Arnold U, et al. Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage *African Trypanosoma brucei gambiense* tripanosomiasis: a multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374(9683): 56-64.
- ⁹ Tong J, Valverde O, Mahoudeau C, Yun O, Chappuis F. Challenges of controlling sleeping sickness in areas of violent conflict: experience in the Democratic Republic of Congo. *Conflict Health* 2011; 5: 7.
- ¹⁰ Simarro PP, Diarra A, Ruiz Postigo JA, Franco JR, Jannin JG. The human African trypanosomiasis control and surveillance programme of the World Health Organisation 2000-2009: the way forward. *PLoS Neg Trop Dis* 2011; 5(2): e1007.
- ¹¹ Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: update 2011. World Health Organization 2011.
- ¹² Simarro PP, Cecchi G, Paone M, Franco JR, Diarra A, Ruiz Positigo JA, et al. The Atlas of human African trypanosomiasis: a contribution to global mapping of neglected tropical diseases. *Int J Health Geogr* 2010; 9: 57.
- ¹³ Chappuis F, Lima MA, Flevaud L, Ritmeijer K. Human African trypanosomiasis in areas without surveillance. *Emer Inf Dis* 2010; 16(2): 354-6.
- ¹⁴ Hasker et al. A new format of the CATT test for the detection of human African trypanosomiasis, designed for use in peripheral health facilities. *Trop Med Int Health* 2010; 15:263-7.



Ficha técnica

¿Qué es la tripanosomiasis humana africana?

La tripanosomiasis humana africana (THA o enfermedad del sueño) es una enfermedad parasitaria tropical desatendida que se transmite a los humanos por la mosca tsé-tsé. Históricamente, la incidencia de la enfermedad afecta a las zonas rurales de África, donde los sistemas de salud precarios y la inestabilidad política dificultan la vigilancia y el manejo de la enfermedad. Se registraron casos en 17 países de África subsahariana en 2009, según los datos de OMS. Solo República Democrática del Congo registró el 74% de todos los casos, mientras que el 97% del total de casos se produjo en siete países.



La THA ha supuesto un largo flagelo para África, aunque los esfuerzos de las autoridades coloniales del siglo pasado hicieron creer, en los años sesenta, que se trataba de una plaga del pasado. Sin embargo, desde los años setenta en adelante, se han producido varias epidemias graves. Desde los años noventa, los nuevos esfuerzos para la detección activa de casos y el tratamiento de la THA mediante programas específicos de control produjeron una disminución en el número de casos registrados (de más de 26.000 en el año 2000, a menos de 7.200 casos en 2010). Pero aún quedan algunos “puntos calientes” en zonas aisladas y de conflicto, así como “puntos ciegos”, o grandes zonas de países endémicos donde no se ha llevado a cabo una vigilancia activa de las poblaciones en riesgo.

Transmisión y diagnóstico

Hay dos subespecies de parásitos que causan la enfermedad del sueño: *Trypanosoma brucei (T.b.) gambiense*, que se encuentra en África Occidental y Central, y el *T.b.rhodesiense*, que se halla en África Oriental y Meridional (la línea de separación transcurre a lo largo del Valle del Rift).

La forma más extendida de THA, y en la que se centra este documento, es la de *T.b. gambiense*. La enfermedad se desarrolla en dos fases. Durante la primera fase, aparece fiebre, dolor de cabeza, y dolor en las articulaciones. La segunda fase, también llamada fase neurológica, sucede después de que el parásito invade el sistema nervioso central. El paciente puede sufrir confusiones y falta de coordinación, lo que provoca períodos de fatiga con intervalos de gran agitación. La enfermedad avanza con somnolencia diurna, insomnio, deterioro mental y, finalmente, coma. Sin tratamiento, la enfermedad resulta mortal. E incluso, después de un tratamiento exitoso, la fase neurológica puede provocar secuelas crónicas.

Actualmente, el diagnóstico y la detección de la fase de la enfermedad requieren una serie de pruebas complejas que incluyen procedimientos dolorosos e invasivos como las punciones lumbares. Hay una necesidad acuciante de herramientas y algoritmos diagnósticos mejores y más simples.

Tratamiento

Los tratamientos con los que se cuenta en la actualidad son escasos, anticuados y limitados a cada fase de la enfermedad. Los tratamientos para la primera fase, pentamidina (que se utiliza desde 1941) y la suramina (desde 1921), resultan poco tóxicos pero se administran mediante inyecciones. Sin embargo, no traspasan la barrera hematoencefálica y por tanto resultan ineficaces para el tratamiento de la THA avanzada (fase 2).

La terapia actual de primera línea para la segunda fase de THA es el tratamiento combinado con nifurtimox-eflornitina, (NECT por sus siglas en inglés), que sustituyó a la monoterapia de eflornitina y de melarsoprol.

Melarsoprol (que data de 1949) es un derivado del arsénico. Se administra durante diez días mediante dolorosas inyecciones intravenosas. Resulta muy poco eficaz y produce hasta un 30% de fracaso terapéutico en algunas zonas, además de causar la muerte de hasta un 5% de las personas que lo reciben. En 2008, la mitad de los pacientes en la segunda etapa de la enfermedad todavía lo estaban recibiendo como tratamiento de primera línea. En 2010, esta cifra se redujo al 10%. El uso de melarsoprol debe restringirse a la terapia de segunda línea para la *T. b. gambiense*, pero todavía es la única opción para la segunda fase de la *T. b. rhodesiense*.

Monoterapia con eflornitina (administrado desde 1980 para uso compasivo, y recomendada por la OMS en 1985) es más seguro y eficaz que el melarsoprol, pero requiere una gran cantidad de recursos en logística y personal cualificado, y es de difícil administración, 56 infusiones intravenosas (IV) durante 14 días y seguimiento continuo. Además, cuando se emplea en monoterapia posee un riesgo potencial de generar resistencias.

NECT (tratamiento combinado de nifurtimox-eflornitina): La OMS incluyó al NECT en la Lista de Medicamentos Esenciales (EML por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la segunda fase de la THA, en mayo de 2009. El NECT fue desarrollado por MSF, Epicentre, la DNDi, y el Instituto de Salud Pública y Tropical de Suiza (Swiss-TPH) junto a los programas de control de la enfermedad de los países más afectados. El NECT es un tratamiento simplificado de eflornitina y nifurtimox que supone un paso adelante en la buena dirección; combina el nifurtimox oral durante 10 días y reduce el número de perfusiones que implica el tratamiento con eflornitina, 56 durante dos semanas, a 14 durante 7 días. Desde 2010, la implementación del NECT ha resultado muy exitosa en los países endémicos, y se estima que el 60% de los pacientes se están tratando con esta nueva combinación.

MSF y la enfermedad del sueño

Desde 1986, MSF ha sido una organización pionera en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del sueño, principalmente en zonas de guerras. Entre 1986 y 2010, MSF ha examinado a 2,8 millones de personas y ha tratado a más de 51.000 casos en siete países (Uganda, Sudán del Sur, República Centroafricana, República del Congo, República Democrática del Congo, Chad y Angola).

Actualmente MSF lleva a cabo proyectos de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del sueño en República Centroafricana (frontera con Chad), República Democrática del Congo, Uganda y Sudán del Sur. Durante 2010, los equipos hicieron las pruebas de detección a 123.000 personas y trataron a 1.197 enfermos. En 2011, MSF formó un equipo móvil regional para THA con el objetivo de ofrecer su apoyo en la realización de pruebas y proporcionar el tratamiento de la enfermedad en los países centroafricanos.

Desafíos

Las mayores limitaciones actuales en el control de la THA en el mundo son la falta de herramientas de diagnóstico y tratamiento más fáciles de usar (i), la alta prevalencia de la enfermedad en algunos contextos aislados y usualmente inseguros (ii), las extensas zonas donde la THA es potencialmente endémica y en las que apenas se cuenta con un sistema de vigilancia activa (iii), la falta de recursos humanos cualificados en las zonas endémicas remotas (iv), y la escuálida financiación internacional para los programas de THA. A MSF le preocupa el clima actual de optimismo acerca de la viabilidad de la eliminación de la THA. Una eliminación sostenible no puede hacerse realidad sin mejores medios de diagnóstico y tratamiento, y sistemas de vigilancia más fuertes. Es más, la política actual de los donantes, que consiste en la integración del diagnóstico y tratamiento de la THA en las estructuras sanitarias es, en cierto modo, prematura y conlleva el grave riesgo de dejar a un lado a las personas que viven en áreas con poco o ningún acceso a atención sanitaria. Estas políticas podrían aumentar aún más la desatención de las zonas expuestas al mayor riesgo con la consiguiente aparición de nuevos brotes de la enfermedad, como ya ha ocurrido en el pasado.

MSF pide mayor apoyo a los programas de control mediante:

-
- **Una financiación sostenida de actividades de control y vigilancia:** La falta de vigilancia de la enfermedad causa una subestimación de la incidencia de la misma y un riesgo de recrudescimiento en las zonas donde la THA estaba controlada previamente. Aún se necesita contar con equipos móviles para el control de la THA en las zonas de mayor prevalencia con el objetivo de atender rápidamente posibles brotes de la enfermedad a nivel local o regional.

MSF pide un aumento de la financiación para I+D basada en necesidades:

-
- **Tratamientos mejores y más prácticos:** A pesar de que el desarrollo del NECT supone un importantísimo avance, aún está lejos de ser el tratamiento ideal. Se necesita con urgencia disponer de un tratamiento de administración oral, seguro y eficaz en las dos fases de la enfermedad y que sea fácil de utilizar en los centros de atención primaria en zonas remotas.
- **Nuevos métodos de diagnósticos simplificados:** Las pruebas y algoritmos de diagnóstico de THA actuales tienen que simplificarse (en pruebas de diagnóstico rápido, por ejemplo) para que sea posible la integración de los mismos en los niveles de atención de salud primaria.
- **Métodos menos invasivos para determinar la fase de la enfermedad:** La punción lumbar continúa siendo el método para determinar la fase de la enfermedad y el seguimiento después del tratamiento. Se necesita por tanto un nuevo biomarcador que permita la determinación de la fase de THA y sirva para confirmar la curación mediante el análisis de sangre entera o de suero, que sustituya a la punción lumbar.

-

Cronología del trabajo de MSF en la enfermedad del sueño (THA)

1986: MSF inicia su primera intervención de respuesta a la THA en un brote de grandes dimensiones en Uganda, después de una devastadora guerra civil. Durante los posteriores 25 años, MSF abrirá proyectos de THA en República Democrática del Congo, Angola, República del Congo, República Centroafricana, Sudán del Sur y Chad.

1999: MSF publica los altos índices de fracaso terapéutico (además de una alta mortalidad) del tratamiento de primera línea con melarsoprol, establecido en Uganda. Se documentan datos similares en RDC y Sudán del Sur.

1999: MSF pone en marcha la Campaña de Acceso a Medicamentos Esenciales: la campaña lucha para el acceso a la eflornitina debido al riesgo de interrupción de la producción y de la inaccesibilidad del fármaco para la mayoría de los pacientes.

2001: Tras el primer acuerdo OMS/Aventis para proporcionar los medicamentos para la THA de forma gratuita, MSF pasa a utilizar la eflornitina como tratamiento de primera línea: rápidamente los datos muestran altos índices de curación y bajos de mortalidad en los proyectos de MSF en el actual Sudán del Sur, República del Congo, Angola y Uganda.

2001: MSF inicia el primer ensayo clínico del tratamiento combinado para THA en Uganda.

2003: MSF comienza el ensayo del NECT en República del Congo. La alianza de la DNDi con otras organizaciones, lo transforma en un estudio multicéntrico. Los resultados, publicados en 2009, muestran que el NECT es, cuando menos, tan eficaz y seguro como la terapia estándar de eflornitina.

2005: Elaboración del primer manual de MSF para el tratamiento y el control de la THA.

2007: A pesar de la disminución general de la prevalencia de casos registrados en África, MSF abre proyectos de THA en zonas de alta prevalencia de THA (“puntos calientes”) y en contextos de gran inseguridad como RCA y RDC.

2010: Aprobación del uso de NECT en la mayoría de los países endémicos de THA e implementación del mismo como tratamiento de primera línea en todos los proyectos de MSF.

2011: MSF pone en marcha proyectos de equipos móviles en el interior de RDC y en otros países endémicos para la realización de pruebas a las poblaciones en zonas donde se desconoce la prevalencia de la THA (“puntos ciegos”).

2011: MSF ha realizado pruebas de THA a más de 2.900.000 personas y ha proporcionado tratamiento a 50.000 pacientes aproximadamente en 23 proyectos distribuidos en 7 países, desde 1986.

Ficha técnica

¿Qué es la úlcera de Buruli?

La úlcera de Buruli, una infección causada por *Mycobacterium ulcerans*, es una de las enfermedades tropicales más desatendidas aunque tiene tratamiento. Es la tercera enfermedad micobacteriana más común después de la tuberculosis y de la lepra y, sin embargo, recibe menos atención y es la más desconocida.



© ALBERTO MASTIAS

La úlcera de Buruli es endémica, principalmente, en África Occidental, aunque se han registrado casos en otros lugares de África, de América, Asia y del Pacífico Occidental. Es una enfermedad típicamente focal, que afecta a comunidades aledañas a zonas de aguas estancadas o de poca corriente como estanques, pantanos o lagos. La incidencia total de la enfermedad puede parecer baja, pero la prevalencia llega a ser muy alta en algunas áreas, y alcanza el 0,25% de la población. Algunos países como Benín, Costa de Marfil y Ghana registran varios miles de casos cada año. Se cree que existe un subregistro considerable debido al escaso conocimiento sobre la enfermedad, a su distribución focal y a que afecta sobre todo a las comunidades rurales más pobres. La enfermedad afecta a personas de todas las edades y sexos, pero la mayoría de los pacientes tienen menos de 15 años. Produce lesiones en cualquier parte del cuerpo, aunque las más frecuentes se encuentran en las extremidades, sobre todo en las inferiores.

Como infección cutánea crónica, la úlcera de Buruli suele comenzar con un ganglio que acaba desarrollando progresivamente una úlcera. Con el paso del tiempo, puede llegar a producir una destrucción masiva de tejido y deformidades debilitadoras. La enfermedad no tiene signos clínicos específicos y es de curso lento; muchos de los afectados no buscan atención médica hasta que presentan una necrosis dérmica considerable que exige una cirugía amplia y una hospitalización prolongada. En algunas zonas, un segmento significativo de pacientes adultos con úlcera de Buruli está coinfectado con el VIH, aunque aún no está clara la relación de la úlcera de Buruli con el VIH ya que se necesitan más investigaciones al respecto.

Transmisión y diagnóstico

Aún se está investigando la forma concreta de transmisión de esta enfermedad; mientras que algunos pacientes manifiestan que las lesiones se producen en zonas dañadas por traumas anteriores, hay investigaciones que sugieren que algunos insectos acuáticos en África pueden ser portadores de *M. ulcerans* en sus glándulas salivares. Las investigaciones más recientes realizadas en Australia y Camerún indican que el vector podría ser un tipo de mosquito; si esto se confirma, la úlcera de Buruli sería la única enfermedad micobacteriana transmitida por insectos.

Aunque se recomienda un diagnóstico de confirmación antes de iniciar el tratamiento, la úlcera de Buruli suele diagnosticarse y tratarse siguiendo la valoración clínica que realizan los trabajadores sanitarios con experiencia en zonas endémicas. El diagnóstico de laboratorio puede realizarse mediante el análisis microscópico de frotis o de muestras extraídas en las zonas afectadas, utilizando el método de tinción de Ziehl-Neelson (al igual que para la tuberculosis). Se puede incrementar la sensibilidad de este método mediante cultivos o técnicas de PCR, pero para ello se necesita un laboratorio sofisticado. Muchos trabajadores sanitarios que se enfrentan a la úlcera de Buruli no tienen acceso a servicios de laboratorio por lo que les sería de gran utilidad poder contar un método de diagnóstico más sencillo y eficaz que pudiera utilizarse en el terreno, en particular, en las zonas más aisladas.

Tratamiento

Las recomendaciones actuales de tratamiento consisten en un tratamiento combinado de primera línea con rifampicina y estreptomycin/amikacina durante 8 semanas para todas las formas activas de la enfermedad. Si hay contraindicaciones, se puede emplear una combinación de rifampicina y claritromicina. Los casos ganglionares y los que no presentan mayores complicaciones se pueden tratar en régimen ambulatorio. La cura de las heridas y la fisioterapia son fundamentales para garantizar una buena recuperación.

Es frecuente que se necesiten intervenciones quirúrgicas para extirpar el tejido necrosado, o reparar defectos de la piel, tratar la osteomielitis y corregir las deformidades. Si el paciente presenta síntomas de complicaciones, o si es referido en una fase muy avanzada de la enfermedad, puede que tenga que someterse a una amputación. El diagnóstico temprano ayuda a simplificar el manejo quirúrgico y a disminuir la probabilidad de que aparezcan deformaciones o de la necesidad de una amputación. Así mismo, puede aliviar la carga económica que representa la enfermedad para los pacientes y para sus familias, y reducir la estigmatización y el ostracismo al que se enfrentan en sus comunidades de origen.

MSF y la úlcera de Buruli

MSF ha trabajado en el diagnóstico y tratamiento de úlcera de Buruli en Camerún desde 2002, mediante la proporción de tratamiento antibiótico, cura de las heridas, fisioterapia, cirugía y atención médica general. Hasta el momento, en el proyecto se ha tratado a 800 pacientes.

Desafíos

Esta enfermedad afecta principalmente a los niños de comunidades con escasos recursos, donde no hay servicios médicos disponibles o son demasiado caros. Y aún así, apenas se cuenta con financiación para la investigación y el desarrollo (tanto de origen público como privado) para el diagnóstico y el tratamiento.

MSF pide mayores apoyos y mejoras en los programas de tratamiento:

-
- **Mayor acceso a los tratamientos existentes:** Los tratamientos existentes no siempre están disponibles tanto para la administración de la medicación como para los apósitos de las heridas.
- **Sensibilización:** Es necesario que tanto los pacientes como los profesionales sanitarios y los gobiernos sean conscientes de lo que esta enfermedad representa, de su prevalencia y de su impacto social negativo.
- **Mejor recogida de datos:** Se deben llevar a cabo investigaciones epidemiológicas que determinen el alcance geográfico de la enfermedad así como su verdadera carga sobre la salud pública.

MSF pide más financiación y mayores esfuerzos en I+D basada en necesidades:

-
- **Nuevas pruebas de diagnóstico:** Se necesita urgentemente una prueba rápida simple que pueda utilizarse en el terreno para diagnosticar la úlcera de Buruli ya que, a nivel local y comunitario, puede tratarse a bajo coste la enfermedad en su fase temprana (un ganglio).
- **Investigación sobre la patología de la enfermedad:** Se necesita realizar investigaciones de base para comprender la patología de la úlcera de Buruli y su medio de transmisión con el objeto de desarrollar herramientas de prevención y tratamiento.
- **Tratamientos más prácticos:** Se necesitan nuevos tratamientos que puedan implementarse en el exterior de las estructuras sanitarias de atención de nivel secundario para, de este modo, disminuir el coste y la carga de la enfermedad sobre los sistemas de salud.
- **Más inversión sostenible en I+D:** MSF muestra su preocupación sobre la falta total de financiación de I+D para la úlcera de Buruli. En la actualidad, la úlcera de Buruli recibe la aportación más pequeña de todos los fondos que se destinan a las enfermedades tropicales desatendidas.
- **Incentivos innovadores para I+D:** Los mecanismos tradicionales de incentivos para estimular la innovación han fracasado. Es necesario contar con nuevos mecanismos de financiación e incentivos que desvinculen el coste de la I+D del precio de los productos que se necesitan.
-

