

Iniciativas en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos para enfermedades desatendidas

Juan Antonio Gilabert Santos.

Dpto. de Farmacología y Toxicología. Universidad Complutense de Madrid.

Presentación

El 30 de enero de 2020 se conmemoró el primer Día Mundial de las Enfermedades Tropicales Desatendidas, bajo el lema “#BeatNTDs: Para bien. Para todos”, recordando el aniversario de la Declaración de Londres (2012) que alentaba a los responsables políticos mundiales a potenciar la inversión y el compromiso para el control y la eliminación de estas patologías infecciosas con consecuencias sanitarias, económicas y sociales devastadoras para 1 de cada 5 personas en el mundo, pero que han sido poco consideradas en la investigación y desarrollo de nuevos y mejores tratamientos por parte de la industria farmacéutica.

Resumen

Las enfermedades desatendidas constituyen un grupo de algo más de veinte patologías habituales en países tropicales y subtropicales que causan medio millón de muertes anuales y afectan a 1.700 millones de personas (casi la mitad de ellas, niños) especialmente en los lugares y clases sociales más desfavorecidos. Sin embargo, la investigación y desarrollo de nuevos tratamientos para estas enfermedades es minoritaria en esfuerzos y en recursos económicos comparada con su carga global de enfermedad, lo que se traduce en un número limitado y muy escaso de nuevas alternativas terapéuticas.

Para paliar esta situación han surgido distintas acciones como la Iniciativa sobre Medicamentos para Enfermedades Desatendidas (DNDi), una organización independiente cuyo objetivo es la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos para estas enfermedades. Desde su creación en 2003, fomenta la cooperación entre distintos agentes públicos y privados para el desarrollo de nuevos medicamentos y protocolos terapéuticos, así como la revisión científica de los ya existentes para el tratamiento de enfermedades como la malaria, la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas o la leishmaniasis.

Este trabajo analiza y revisa las novedades terapéuticas para las enfermedades desatendidas, especialmente las desarrolladas por DNDi en los últimos años y su perspectiva futura.

Palabras clave

enfermedades desatendidas, DNDi, I+D de medicamentos.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Neglected diseases constitute a group of just over twenty common pathologies in tropical and subtropical countries that cause half a million deaths annually and affect 1.7 billion people (almost half of them children) especially in the most disadvantaged places and social classes.

However, the research and development of new treatments for these diseases is a minority in efforts and economic resources compared to their global burden of disease, which translates into a limited and a very scarce number of new therapeutic alternatives.

To alleviate this situation, different actions have emerged, such as the Initiative on Drugs for Neglected Diseases (DNDi), an independent organization whose objective is the research and development of new treatments for these diseases. Since its creation in 2003, it fosters cooperation between different public and private agents for the development of new medicines and therapeutic protocols, as well as the scientific review of existing ones for the treatment of diseases such as malaria, sleeping sickness, Chagas disease or leishmaniasis.

This paper analyzes and reviews the therapeutic innovations for neglected diseases, especially those developed by DNDi in recent years and their prospects.

Key words

neglected diseases, DNDi, R+D of drugs.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Investigación y desarrollo en enfermedades desatendidas

El término de enfermedades desatendidas (ED) u olvidadas hace referencia a un conjunto de condiciones que son poco consideradas para su investigación y prevención o para el desarrollo de nuevos tratamientos o alternativas terapéuticas más eficaces y seguras por parte de la industria farmacéutica, a pesar de incluir algunas de las enfermedades con más mortalidad y que se estima que causan el 11% de la carga global de enfermedad (Yamey et al., 2018).

Las ED incluyen malaria, tuberculosis, enfermedades diarreicas y las veinte ED tropicales que contempla la Organización Mundial de la Salud (OMS) conformando un conjunto muy diverso de patologías infecciosas, con una elevada prevalencia en zonas tropicales y subtropicales, frecuentes en casi 150 países, particularmente en aquellos en vías de desarrollo y en zonas rurales, pobres, remotas o en conflicto y que afectan de forma desproporcionada a mujeres y niños.

Desde 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica veinte procesos como ED tropicales causantes de graves problemas de salud o la muerte: la úlcera de Buruli, la enfermedad de Chagas, el dengue y el chikungunya, la dracunculosis (o enfermedad del gusano de Guinea), las equinocosis, las trematodiasis transmitida por los alimentos, la tripanosomiasis africana humana (o enfermedad del sueño), la leishmaniasis, la lepra (o enfermedad de Hansen), la filariasis linfática, la cromoblastia y otras micosis profundas, la oncocercosis (o ceguera de los ríos), la rabia, la sarna y otras ectoparasitosis, la esquistosomiasis, las helmintiasis transmitidas por el suelo, los envenenamientos por mordedura de serpiente, las teniasis/cisticercosis, la tracoma y frambesia y otras treponematosis endémicas.

Según datos del Observatorio de Salud Global de la OMS (World Health Organization, 2022), 1.743 millones de personas (incluyendo a más de 500 millones de niños) necesitaron en 2019 intervenciones contra ED que causaron más de medio millón de muertes y suponen un elevadísimo coste de varios miles de millones de dólares sobre muchas economías en desarrollo.

La investigación y desarrollo (I+D) sobre estas patologías y sus tratamientos suele estar financiada con fondos procedentes de organismos tanto públicos como privados junto con numerosas entidades filantrópicas que, normalmente, se asocian en distintos consorcios, plataformas

o entes internacionales. Sin embargo, los recursos económicos destinados a la I+D de nuevos tratamientos suponen una pequeña porción si se comparan con la inversión global de la industria farmacéutica o en relación con su carga global de enfermedad (Barrenho et al., 2019).

Por tanto, nos encontramos con un grupo de enfermedades a las que se destina una cantidad de recursos minoritaria, desigual entre las distintas patologías e insuficiente. Esto se traduce en un limitado y escaso número de nuevos tratamientos o de alternativas terapéuticas más eficaces y seguras que las disponibles actualmente, si es que existen.

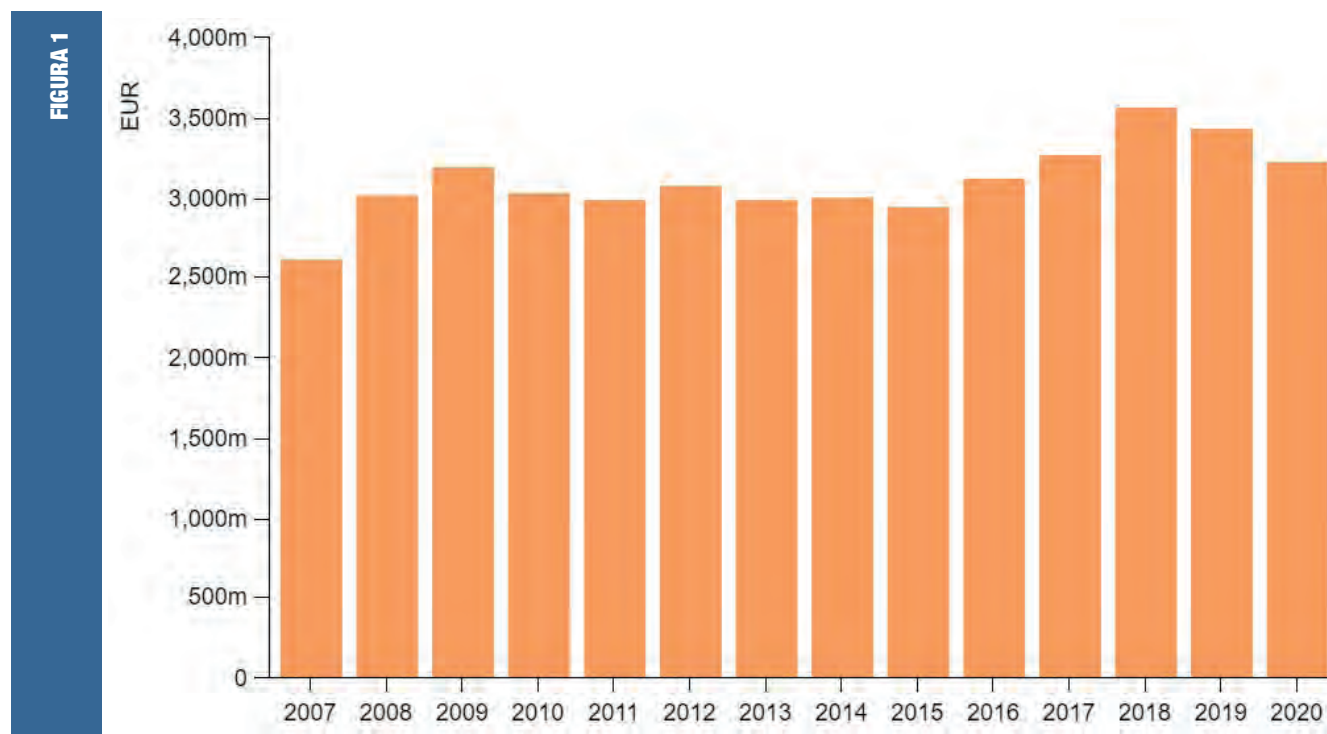
Para paliar esta situación, han surgido diferentes iniciativas para la investigación, desarrollo e innovación de nuevos tratamientos para las ED desde la coordinación de distintos agentes tanto de entornos públicos como privados para potenciar tanto la financiación como la gestión de los recursos destinadas a este fin.

Análisis de la financiación en I+D para enfermedades desatendidas: evolución y situación actual

Desde el año 2007, la ONG australiana G-Finder (www.policycuresresearch.org) para la promoción de la salud y financiada por la Fundación Bill & Melinda Gates, elabora informes anuales sobre la inversión global destinada a la I+D de nuevos productos y tecnologías sanitarias para abordar los desafíos de salud globales prioritarios, entre ellos, las enfermedades consideradas como desatendidas. En su último informe (Policy Cures Research, 2022) cubre la financiación en I+D para las enfermedades desatendidas durante 2020. El informe complementa las cifras de financiación principales (disponibles en el portal de datos G-FINDER) con un análisis de tendencias que tiene en cuenta el impacto de los cambios relacionados con la COVID en la participación en la encuesta. El informe recoge datos sobre las inversiones de unas 200 organizaciones con información sobre fármacos, vacunas (preventivas y terapéuticas), diagnósticos, microbicidas y productos de control vectorial (agentes de control químicos y biológicos y vacunas dirigidas por reservorio) así como de la investigación básica destinada a enfermedades desatendidas.

Gracias a los informes de G-Finder se puede constatar que la inversión anual media en la últimos años (2007-2020) ronda una cantidad de algo más

Figura 1. Financiación total anual (en millones de euros, EUR) destinada a la I+D en enfermedades desatendidas (*neglected diseases*, ND) durante el periodo 2007-2020. Fuente: Informe G-Finder 2020 (Policy Cures Research, 2022). Accesible en: Policy Cures Research, G-Finder data portal, <https://gfinderdata.policycuresresearch.org>



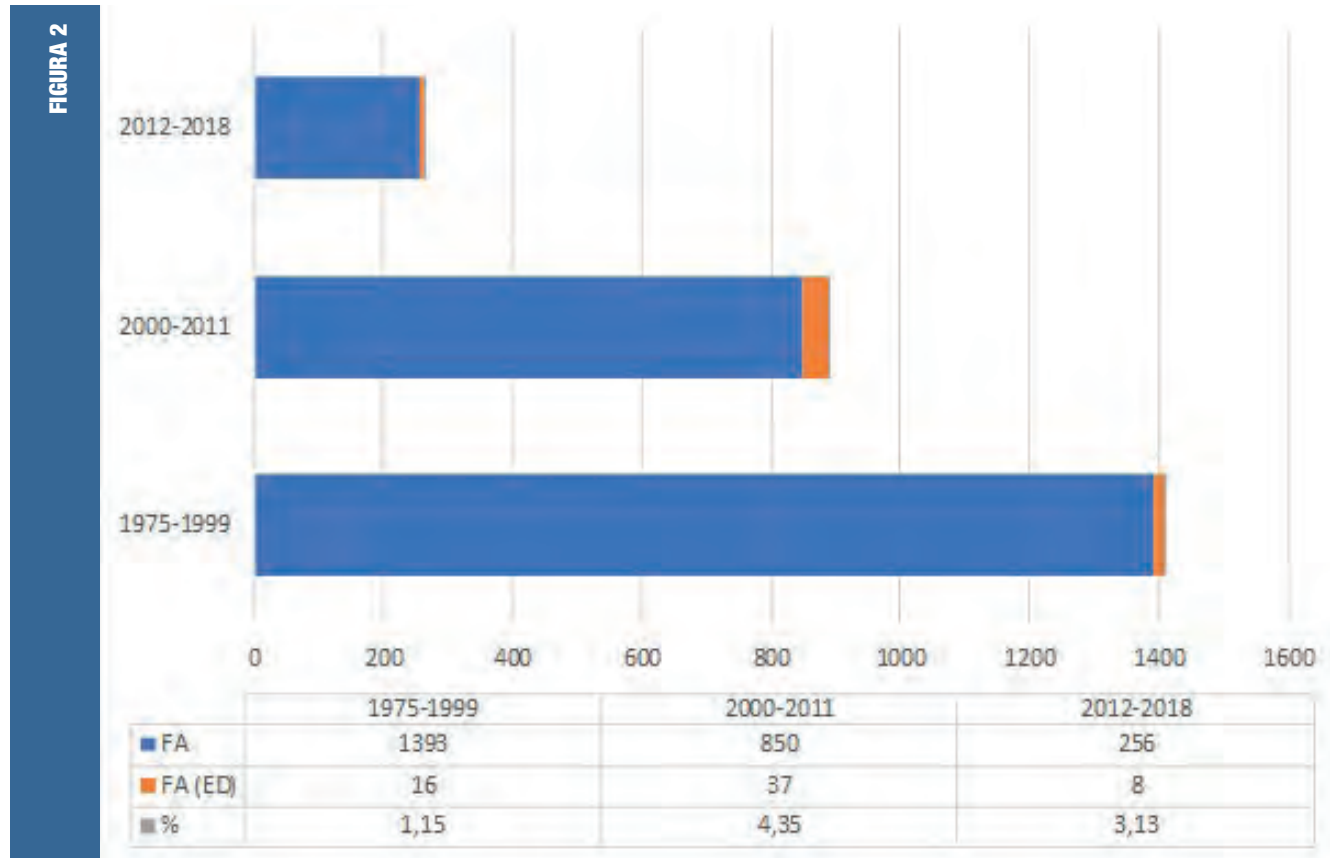
de 3.000 millones de euros (€) (figura 1). Para hacernos una idea comparativa de esta cantidad, la inversión global estimada en I+D en el año 2019 fue de unos 170.000 millones de euros (según Statista, es.statista.com), esto es menos del 2% y supone algo más de dos y media veces el presupuesto de I+D de la industria farmacéutica española en 2019 (1.211 millones de €) según Farmalindustria (Capdevila, 2018).

En concreto, para el año 2020 la financiación global fue de 3.221 millones de €, con un descenso respecto al anterior informe (2019) de 197 millones aunque se sigue manteniendo en los niveles más altos en la última década y que se atribuye al impacto de la pandemia COVID-19 que ha marcado la caída en la inversión en los dos últimos años, especialmente en estudios clínicos pre- y post-autorización (Policy Cures Research, 2022). Del total anual, casi 3/4 partes son destinados a la I+D en VIH-SIDA, malaria y tuberculosis (“las tres grandes”) que acopian casi todos los recursos, reflejando la desigualdad en la dedicación de los recursos económicos destinados a algunas de estas enfermedades. Para algunas de ellas (como las hepatitis B y C; los envenenamientos por mordedura de

serpientes; la meningitis criptocócica; la lepra; la úlcera de Buruli; el tracoma; la fiebre reumática; el micetoma y la leptospirosis) la inversión económica es ínfima o prácticamente nula suponiendo un 0,3% o menos del total de esa inversión anual.

Por otra parte, en el periodo comprendido entre 1975 y 2018, sólo 61 nuevos tratamientos fueron aprobados para el tratamiento de ED por las agencias reguladoras del medicamento tanto la europea (EMA) como la norteamericana (FDA), entre un total de 2.499 principios aprobados según los datos recogidos en tres estudios para los periodos 1975-1999, 2000-2011 y 2012-2018 (Ferreira and Andricopulo, 2019; Pedrique et al., 2013; Trouiller et al., 2002), lo que representa un escaso 2,44% (figura 2). Sin embargo, los esfuerzos desde el punto de vista del acopio de recursos económicos son claramente deficitarios si se comparan con la carga global de enfermedad que representan estas enfermedades infecciosas (Jung et al., 2020). Esto se traduce en un reducido número de nuevos tratamientos (menos del 2,5%) en los últimos cuarenta años en comparación con el total de los desarrollados por la industria farmacéutica.

Figura 2. Número de nuevos fármacos autorizados (FA) entre 1975 y 2018. Se recogen los datos de nuevos fármacos aprobados conjuntamente por las agencias reguladoras del medicamento europea (EMA) y norteamericana (FDA) y los destinados para el tratamiento de enfermedades desatendidas (ED) (en número total y en porcentaje relativo). Elaboración propia a partir de los datos recogidos en tres estudios para los periodos 1975-1999, 2000-2011 y 2012-2018 (Ferreira and Andricopulo, 2019; Pedrique et al., 2013; Trouiller et al., 2002).



La iniciativa Medicamentos para Enfermedades Desatendidas (DNDi)

Cuando la organización médico-humanitaria *Médecins Sans Frontières/Médicos Sin Fronteras* (MSF) ganó el Premio Nobel de la Paz, en 1999, dedicó una parte del galardón económico a abordar este desequilibrio y explorar un modelo alternativo para desarrollar medicamentos para las ED sin ánimo de lucro. Para ello, en el año 2003, formó junto con cinco instituciones del sector público (la Fundación Oswaldo Cruz de Brasil, el Consejo Indio de Investigación Médica, el Instituto de Investigación Médica de Kenia, el Ministerio de Salud de Malasia y el Instituto Pasteur de Francia) la Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Desatendidas o DNDi (dndi.org). El Programa Especial para la

Investigación y la Capacitación en Enfermedades Tropicales de la Organización Mundial de la Salud, actúa como observador permanente de esta iniciativa.

Desde su inicio, DNDi se ha centrado en el desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades como la enfermedad del sueño, la leishmaniasis, la enfermedad de Chagas, la malaria, las enfermedades filariales, el micetoma, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) pediátrico o la hepatitis C. El objetivo principal de esta iniciativa es el de entregar entre 16 y 18 nuevos tratamientos para 2023 y establecer una sólida cartera de I+D en estas enfermedades con un presupuesto total estimado de "sólo" 650 millones de € (según datos de su página web).

Las estrategias terapéuticas abarcan desde el desarrollo y caracterización de nuevas moléculas, la reformulación de las ya disponibles o la combinación de distintos tratamientos ya existentes o con otras nuevas moléculas. Además, se busca el refuerzo de la evidencia clínica para el desarrollo de nuevas directrices y protocolos terapéuticos para disponer de tratamientos más eficaces y seguros o bien establecer su mayor utilidad comparativamente con los ya disponibles.

Hasta la fecha, DNDi ha participado en 39 proyectos y ha desarrollado 20 nuevas moléculas que se encuentran en diferentes fases de desarrollo. DNDi ha asentado un modelo marco de investigación a nivel mundial que puede garantizar tanto la innovación como un acceso equitativo de los pacientes a las tecnologías de la salud en enfermedades que durante demasiado tiempo hemos dejado olvidadas.

Gracias a la participación y colaboración con un amplio número de socios ha realizado actividades de I+D en varias ED donde ha conseguido desarrollar los siguientes nuevos tratamientos:

- Desarrollo e implementación de una combinación antipalúdica (artesanato junto con amodiaquina) a dosis fijas que ha llegado a más de 500 millones de pacientes.
- Desarrollo e implementación de una segunda nueva combinación antipalúdica (artesanato junto con mefloquina) a dosis fijas.
- Desarrollo e implementación del primer tratamiento combinado (nifurtimox-eflornitina) mejorado para la enfermedad del sueño en más de 25 años.
- Desarrollo de fexinidazol, el primer tratamiento totalmente oral para la enfermedad del sueño que reemplaza a otros tratamientos tóxicos y farragosos.
- Desarrollo de dos presentaciones de benznidazol pediátrico, el primer medicamento para niños contra la enfermedad de Chagas en el mundo.
- Establecimiento de las bases de evidencia clínica para la adopción de estibogluconato de sodio y paromomicina para el tratamiento de la leishmaniasis visceral en África Oriental.
- Establecimiento de las bases de evidencia para los cambios en las guías nacionales para el tratamiento de la leishmaniasis visceral en el sur de Asia.
- Establecimiento de las bases de evidencia para los cambios en las directrices nacionales e internacionales para el tratamiento de la coinfección pediátrica de VIH y tuberculosis.

A continuación, se describen con más detalle los tratamientos terapéuticos más destacables y novedosos entre los desarrollados por parte de DNDi y se analiza su impacto en la salud pública.

Desarrollo de nuevas combinaciones de fármacos para el tratamiento de la malaria

El paludismo o malaria es una enfermedad potencialmente mortal causada por protozoos parásitos del género *Plasmodium*, que se transmiten al ser humano tras la picadura de mosquitos hembra infectados del género *Anopheles*. Se trata de una enfermedad prevenible y tratable, que comienza como un cuadro similar a una gripe tras 8 a 30 días después de la infección, que incluye síntomas como fiebre con o sin dolor de cabeza, dolores musculares y debilidad, vómitos y diarrea. Tras esta fase pueden desarrollarse ciclos típicos de fiebre, con escalofríos y sudoración. La muerte puede sobrevenir por el daño en el cerebro (malaria cerebral) o en otros órganos vitales.

Según datos del portal de la OMS en 2020 hubo 241 millones de casos en más de 95 países, con más de 600.000 muertes principalmente en niños menores de 5 años. Se estima que amenaza a casi la mitad de la población mundial. En 2020, el 95% de los casos y el 96% de los fallecimientos por la enfermedad se produjeron en la Región Africana de la OMS. En el África subsahariana, donde es la principal causa de muerte en niños menores de cinco años, la malaria mata a casi un niño por minuto y es la principal causa de morbilidad y mortalidad por parasitosis en todo el mundo.

El objetivo primordial del tratamiento consiste en lograr la eliminación de forma rápida y completa del parásito de la sangre del paciente, para así prevenir que el paludismo no complicado evolucione hacia las formas más graves de la enfermedad, la muerte o a la anemia persistente tras una infección crónica. Asimismo, se busca reducir el desarrollo de resistencias.

La malaria es una enfermedad que se puede prevenir y para la que ya existían tratamientos efectivos, pero con la limitación del desarrollo de resistencias en el parásito junto con otros problemas o inconvenientes, como son:

- Resistencia generalizada a los medicamentos, como a la cloroquina, uno de los tratamientos contra la malaria más fáciles de usar y con una alta disponibilidad, pero que ya no es eficaz dada la resistencia de los parásitos en más del 90% de los tratamientos en algunas partes del mundo.

Figura 3. Evolución de los diseños de los envases de los comprimidos de artesunato y amodiaquina (ASAQ). El diseño de los envases ha ido modificándose para incluir pictogramas, logotipos y colores, siguiendo las recomendaciones de Médicos Sin Fronteras (MSF) para facilitar la comprensión de su posología por parte de los pacientes o cuidadores que puedan carecer de habilidades de comprensión lectora. En la imagen, aparecen las distintas presentaciones disponibles según rango de edad (y de peso). Fuente: Monografía sobre el desarrollo de ASAQ de DNDi (Drug for Neglected Disease initiative, 2015).



- Las terapias de combinación existentes, ahora adoptadas como tratamiento de primera línea en la mayoría de los países endémicos de malaria, pueden ser costosas y tener regímenes de tratamiento complicados para los pacientes.
- El acceso limitado de los pacientes desatendidos a los pocos tratamientos combinados de más de un principio activo y de dosis fija disponibles para pacientes pediátricos.
- Los países más afectados por la malaria carecen de la capacidad y de los fondos necesarios para hacer llegar los medicamentos a los pacientes que los necesitan.

Se ha comprobado la ventaja de que los tratamientos combinados de dosis fijas consistan en incorporar, en un mismo comprimido, los dos principios activos en lugar de ir en un mismo *blister* o por separado, ya que se mejora notablemente la adherencia al tratamiento y reducen la posibilidad del desarrollo de resistencias a un solo agente.

Los primeros proyectos desarrollados por DNDi fueron la preparación de terapias combinadas de artesunato (AS) junto con amodiaquina (AQ) o con

mefloquina (MQ), conocidas como ASAQ o ASMQ, basados en las recomendaciones terapéuticas de la OMS en 2001. Para ello, se creó el *Fixed-Dose Combination Therapy Consortium* en 2002 y el primer compuesto salió en 2006 para mercados privados (Coarsucam™) y en 2007 para mercados públicos (ASAQ-Winthrop®), como el primer producto registrado de DNDi y desarrollado en colaboración con laboratorios Sanofi, de una dosis fijada de AS junto con AQ (Pécoul et al., 2008) (figura 3); le siguió ASMQ en 2008. Tanto ASAQ como ASMQ aparecen en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS (World Health Organization, 2021a).

El impacto de ASAQ, desde su disponibilidad en 2007, ha sido consecuencia de ofrecer un tratamiento para 3 días, disponible en más de 35 países del cual se han distribuido más de 500 millones de tratamientos a un coste de 0,50 US\$ para niños y de 1,00 US\$ para los adultos. El coste estimado de esta acción fue de 12,5 millones de € entre los años 2002 a 2015, gracias a la colaboración de distintos agentes públicos y privados (Drug for Neglected Disease initiative, 2015).

La fabricación de la combinación ASMQ, tratamiento de elección para malaria multirresistente, fue transferida a laboratorios Cipla en India y se encuentra registrada en 11 países, libre de patente y de uso público. Se han distribuido más de 1,2 millones de tratamientos de ASMQ desde 2008, principalmente para pacientes pediátricos (bebés a partir de 6 meses), en Asia y Latinoamérica con un coste por tratamiento dependiendo de las dosis de entre 1,5 a 3 US\$¹.

Desarrollos de un nuevo tratamiento combinado y el primero por sólo vía oral para la enfermedad del sueño

La enfermedad del sueño o tripanosomiasis africana humana (HAT, por sus siglas en inglés) es endémica en 36 países africanos (y en particular, en la República Democrática del Congo, que registró un 70% de todos los casos registrados en 2020), especialmente en las zonas rurales y más pobres, con unos 5,6 millones de personas viviendo en zonas de riesgo de infección medio o alto, según la web de DNDi. La enfermedad del sueño es transmitida por moscas tse-tsé (género *Glossina*) y es generalmente fatal sin un tratamiento farmacológico.

Está causada por dos subespecies de un protozoo parásito: *Trypanosoma brucei gambiense* (g-HAT), en la zona de África Occidental y Central (98% de los casos) y *Trypanosoma brucei rhodesiense* (r-HAT), en África Oriental.

Según datos de la OMS, 65 millones de personas están en riesgo de contraer HAT, especialmente aquellas expuestas a desplazamientos masivos de poblaciones, a la guerra o a la pobreza y en zonas no cubiertas por programas de vigilancia y de control que conllevan una mayor transmisión con graves consecuencias sociales y económicas.

La enfermedad del sueño se produce en dos etapas. En la etapa 1 o fase hemolinfática, se presenta con síntomas no específicos como dolores de cabeza y episodios de fiebre (y generalmente no se suele diagnosticar) y en la etapa 2 o fase neurológica, que se produce cuando el parásito atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que es más tardía, suele provocar graves interrupciones en el ciclo del sueño, parálisis, deterioro mental progresivo y, en última instancia, la muerte si no se dispone de un tratamiento eficaz.

El objetivo de DNDi fue el desarrollo de fármacos efectivos para ambas etapas de la enfermedad y

frente a ambas subespecies del parásito, que pudieran ser administrados de forma segura y eficaz por vía oral, para reemplazar los tratamientos HAT de primera línea disponibles hasta entonces (2009). En la etapa 1, el tratamiento tradicional presentaba la limitación que los dos agentes disponibles, la pentamidina (desde 1940) para g-HAT y la suramina (desde 1920) para r-HAT, requieren ser administrados por vía parenteral y no son efectivos para la etapa 2. En la etapa 2, el tratamiento tradicional ha consistido en el uso de eflornitina (desde 1981), que hoy en día, rara vez se usa en monoterapia al requerir de una estancia hospitalaria prolongada, ya que implica la administración de numerosas infusiones intravenosas (cuatro veces al día durante dos semanas, esto es, un total de 56 administraciones). La alternativa era el melarsoprol (desde 1949), un derivado arsenical trivalente orgánico eficaz, pero con efectos adversos graves como la encefalopatía mortal en un 4% de los pacientes (Aronson, 2015). Ya no se usa para g-HAT, pero era el único medicamento disponible para la etapa 2 causada por r-HAT.

En 2009, DNDi y sus socios lanzaron la terapia de combinación de nifurtimox y eflornitina o NECT (figura 4), que supuso el primer tratamiento nuevo para la enfermedad del sueño tras 25 años. La alternativa con la terapia combinada basada en NECT para el tratamiento de la etapa 2 causada por g-HAT consiste en 14 infusiones intravenosas lentas de eflornitina de 2 horas cada una durante 7 días, junto con la toma tres veces al día de nifurtimox por vía oral durante 10 días. Requiere, por tanto, una administración hospitalaria especializada y personal capacitado. Desde su incorporación a la Lista de Medicamentos Esenciales en 2009, NECT es el tratamiento de primera línea para la etapa 2 causada por g-HAT. Los costes de este proyecto, según DNDi², entre 2003 y 2014 han sido de 6,9 millones de €.

Las ventajas de la disponibilidad de este tratamiento han sido reducir el número de administraciones y una duración más corta del mismo y, por lo tanto, una más favorable relación coste-efectividad. Es recomendado como tratamiento de primera línea en los 13 países endémicos para g-HAT, que lo reciben como suministros gratuitos de la OMS a través de donaciones de medicamentos de Sanofi y de Bayer; esto ha permitido tratar al 100% de los pacientes con enfermedad del sueño por g-HAT en fase 2 en países africanos endémicos.

Por otro lado, fexinidazol, es el resultado de un programa de cribado de compuestos iniciado por

1 DNDi, 2014 <https://dndi.org/research-development/portfolio/asmq/>

2 <https://dndi.org/research-development/portfolio/nect/>

Figura 4. Ejemplos de presentaciones. A) Envases de Ornidyl® (eflornitina) de Sanofi y Lampit® (nifurtimox) de Bayer para el tratamiento combinado con nifurtimox y eflornitina (NECT) para la enfermedad del sueño (Reproducido de: dndi.org). B) Presentaciones de benznidazol (Abarax®) de Laboratorios ELEA de Argentina para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. A la derecha, presentación de la dosis de 12,5 mg para su uso en pacientes pediátricos de entre 2 y 12 años (Reproducido de: www.elea.com).

FIGURA 4

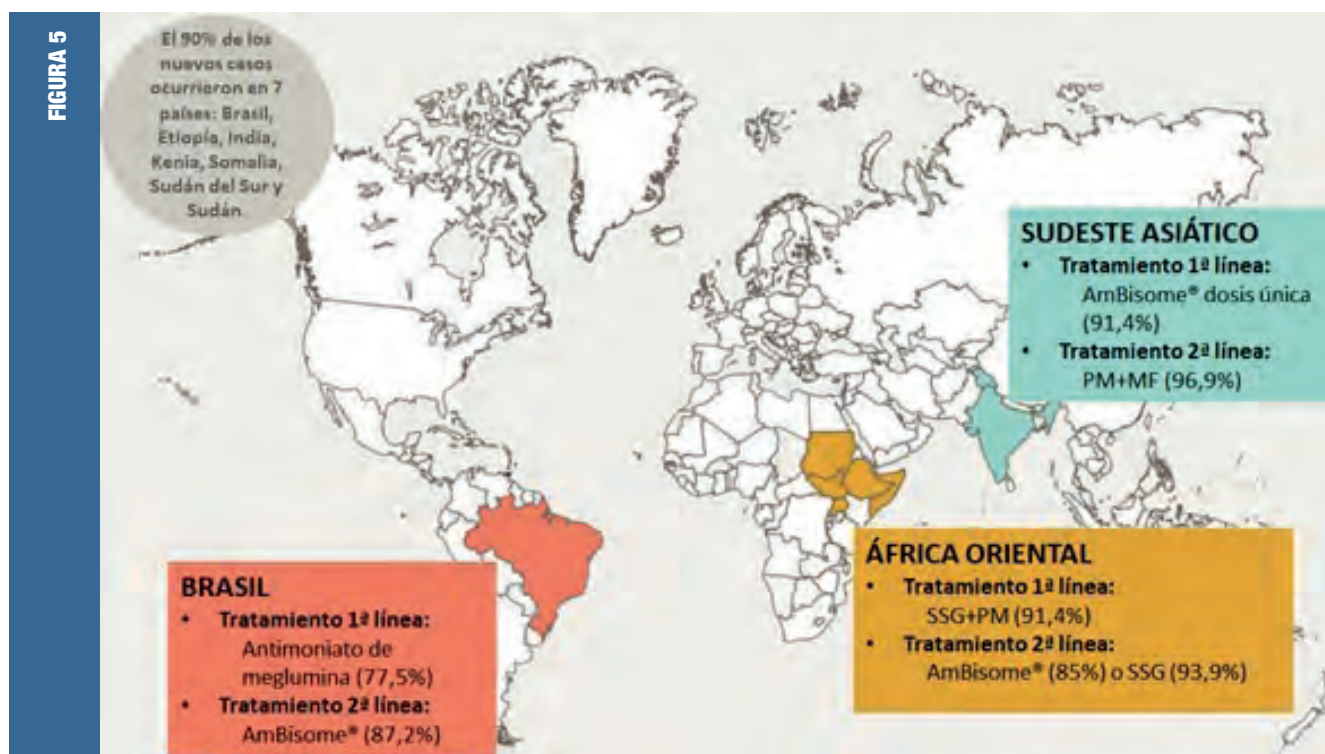


DNDi en 2005 que alcanzó el desarrollo clínico en septiembre de 2009 y contó con la participación del laboratorio Sanofi. DNDi está llevando a cabo el desarrollo clínico y farmacéutico, mientras que Sanofi es responsable de su desarrollo industrial, la producción y la distribución. Fue autorizado por la EMA en noviembre de 2018 y constituye el primer tratamiento exclusivamente por vía oral para las fases 1 y 2 de la enfermedad causada por g-HAT, con una duración del tratamiento de diez días que reduce notablemente la hospitalización recurrente de los pacientes (Eperon et al., 2014). Además, es un tratamiento apto para adultos y para niños mayores de 6 años (con un peso corporal de al menos 20 kg) para ambas etapas de la enfermedad. El coste de este proyecto fue de 55 millones de € entre 2005 y 2018³.

La administración de fexinidazol ha mejorado enormemente las opciones terapéuticas para la enfermedad, pero el desarrollo de un medicamento oral adicional, especialmente uno de administración única diaria, simplificaría la administración y los esfuerzos para una eliminación progresiva de la enfermedad. Acoziborol (SCYX-7158) es una nueva entidad química desarrollada por DNDi, la cual, gracias a su inusualmente larga semivida (400 h.) cuando se probó en voluntarios sanos se postuló como candidato a administrarse en una dosis única. En agosto de 2020, se completó el ensayo clínico fundamental en fase II y III en 208 pacientes con g-HAT en la República Democrática del Congo y Guinea para evaluar la eficacia y seguridad de acoziborol como un tratamiento potencial para la tripanosomiasis africana humana en etapas 1 y 2 causada por g-HAT. Se espera un informe final del estudio en el presente año.

3 <https://dndi.org/research-development/portfolio/fexinidazole/>

Figura 5. Tratamientos de la leishmaniasis por zona geográfica y eficacia a los 6 meses postratamiento. Las abreviaturas corresponden a PM (paromomicina), MF (miltefosina), SSG+PM (estibogluconato de sodio más paromomicina), SSG (estibogluconato de sodio). AmBisome® es marca registrada de la formulación liposomal de anfotericina B. La eficacia del tratamiento a los 6 meses, expresada como porcentaje, se indica entre paréntesis. Elaboración propia a partir de datos de DNDi (dndi.org).



Desarrollo del primer tratamiento pediátrico para la enfermedad de Chagas

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas es una parasitosis que está causada por un protozoo cinetoplástico, *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) que se transmite principalmente a través de insectos triatomíneos hematófagos como los chinches o vinchucas de distintos géneros. Otras formas de transmisión posibles son al recibir una transfusión de sangre contaminada, un trasplante de órganos o por transmisiones congénitas u orales. Según DNDi, 75 millones de personas están en riesgo, principalmente en América Latina, y se contabilizan aproximadamente 6 millones de personas infectadas, de las cuales mueren casi 10.000 cada año. Se estima, que menos del 1% de las personas infectadas tienen acceso al diagnóstico y a los tratamientos disponibles actuales. La enfermedad de Chagas es endémica en 21 países de América Latina y mata cada año a más personas en esta región que cualquier otra enfermedad parasitaria, incluida la malaria. El número de pacientes está aumentando en los países desarrollados no endé-

micos (por ejemplo, Australia, los Estados Unidos, Canadá, Japón y España), debido al aumento de migrantes latinoamericanos que desconocen ser portadores.

La enfermedad tiene dos etapas clínicas. Una fase aguda (en la que muere el 5% de los niños infectados) caracterizada por fiebre, malestar, edema facial, linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia que, a menudo, se resuelve espontáneamente tras cuatro a seis semanas y, otra crónica, que tiene dos fases, una asintomática, pero durante la cual los pacientes pueden transmitir el parásito y que puede durar de 10 años a toda la vida y otra, sintomática, que afecta del 10% al 30% de los pacientes infectados y que, con mayor frecuencia, ataca al corazón o al tracto gastrointestinal. La enfermedad de Chagas es una de las principales causas de cardiomiopatía infecciosa en todo el mundo.

Los tratamientos empleados actualmente, benznidazol (figura 5) y nifurtimox, son efectivos contra la fase aguda de la infección y, si bien hay una evidencia creciente de su eficacia en la fase cró-

nica de la enfermedad, el uso generalizado de estos medicamentos se ha limitado debido a la falta de adecuadas directrices y políticas que apoyen su implementación o por un acceso limitado. Los inconvenientes incluyen largos períodos de tratamiento (de 60 días), con una toxicidad dependiente de la dosis y una alta tasa de abandono de los pacientes debido a los efectos secundarios (intolerancia gástrica, erupciones cutáneas y problemas neuromusculares). Actualmente, no existe un tratamiento aprobado para la forma crónica de la enfermedad que conlleva la afectación de órganos diana (estadio sintomático crónico). Por tanto, se necesitan mejores opciones de tratamiento para todas las etapas de la enfermedad de Chagas, especialmente para el tratamiento de los pacientes pediátricos al inicio de la enfermedad, con una terapia asequible, adaptada a la edad, segura y eficaz.

En la actualidad, los esfuerzos se dirigen al establecimiento de regímenes alternativos del uso de los fármacos existentes, como dosis más bajas, duración del tratamiento más corta o el uso de combinaciones de fármacos para probar su eficacia y con menos efectos adversos.

Entre sus proyectos DNDi tiene los siguientes: un nuevo régimen de monoterapia con benznidazol; un nuevo régimen de tratamiento combinado con benznidazol y fosravuconazol y un nuevo régimen de monoterapia con fexinidazol. Además, se busca el desarrollo de un nuevo tratamiento para todas las fases de la enfermedad y apto para pacientes de todas las edades y seguro durante el embarazo; y también de una prueba diagnóstica temprana de curación y/o de marcadores de respuesta terapéutica.

Para apoyar sus actividades de I+D en la enfermedad de Chagas, DNDi lanzó la Plataforma de Investigación Clínica de Chagas fundada en 2009 en Brasil que hoy cuenta con unos 400 miembros de 150 instituciones y 24 países. La plataforma busca catalizar la participación de investigadores e instituciones de países endémicos para la mejora de la investigación y desarrollo en torno al Chagas, desde el descubrimiento de nuevos y mejores fármacos hasta su implementación. Esta plataforma reúne agentes y donantes para brindar apoyo para la evaluación y el desarrollo de nuevos tratamientos. Entre otras acciones, identifica y revisa las necesidades prioritarias, trabajando hacia la estandarización de la metodología para evaluar la eficacia de los medicamentos y revisará las alternativas para el uso de los medicamentos aprobados actualmente (nuevos esquemas, dosis, combinaciones) y en escenarios especiales (como desarrollo de resistencias). En la actualidad, se lle-

van a cabo distintos ensayos clínicos sobre estos objetivos y se están aunando esfuerzos en revisar los protocolos para establecer tratamientos más eficaces basados en la evidencia clínica (Pereiro, 2019).

Hasta el año 2011, benznidazol, el primer fármaco autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Chagas sólo estaba disponible en presentaciones orales para adultos (de 50 ó 100 mg), por lo que los bebés y los niños eran tratados con los comprimidos para adultos que tenían que ser fraccionados y/o triturados, lo cual era complicado y provocaba una irregular dosificación. La formulación pediátrica de 12,5 mg (figura 5), mejora la precisión de las dosis, la seguridad y la adherencia al tratamiento. DNDi ha invertido 3,3 millones de € entre 2008 y 2018 en este proyecto. En 2017, la FDA aprobó el uso en pacientes pediátricos (de 2 a 12 años) de benznidazol, lo que facilitará el registro de este fármaco en países endémicos donde aún no esté registrado.

Desde 2013 DNDi ha explorado alternativas al tratamiento de larga duración en monoterapia con benznidazol. Bajo el estudio BENDITA (*Benznidazole New Doses Improved Treatment & Therapeutic Associations*) (Torrice et al., 2021) se llevó a cabo entre 2016 a 2018 un estudio de fase II aleatorizado y controlado con placebo en Bolivia para probar seis tratamientos con benznidazol con diferentes dosis y duraciones, tanto en monoterapia como en asociación con fosravuconazol. Los resultados han indicado una buena eficacia y seguridad en regímenes más cortos de benznidazol y de la asociación con fosravuconazol. DNDi comenzó a dirigir, junto a la Fundación Mundo Sano y laboratorios ELEA, un estudio en Argentina de fase III (ahora suspendido temporalmente por la COVID) para comparar la eficacia y seguridad de un régimen de tratamiento corto de dos semanas frente al tradicional de 8 semanas.

Además, DNDi ha realizado estudios acerca de la efectividad y seguridad de fexinidazol para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Tras la suspensión en 2014 de un estudio de prueba de concepto de fase II en Bolivia por problemas de seguridad y tolerabilidad, un nuevo estudio con regímenes de tratamiento más cortos y con dosis más bajas comenzó en octubre de 2017 en cuatro centros en España (país donde la enfermedad no es endémica pero que presenta una alta prevalencia). Los resultados de este estudio se esperan para el presente año y de demostrar su efectividad y seguridad convertirán al fexinidazol en el primer medicamento nuevo para tratar la enfermedad de Chagas en más de 50 años.

Desarrollo de un tratamiento antifúngico más efectivo y seguro para el tratamiento del micetoma

Con el término micetoma se describe tanto a una infección bacteriana, el actinomicetoma, causada por bacterias filamentosas (actinomicetos) que suele responder con tasas de curación de más del 90% a los tratamientos con antibióticos (amikacina y cotrimoxazol), como a una infección micótica de crecimiento lento, el eumicetoma, que se convierte en una infección crónica de la piel que, sin tratamiento, llega a invadir el tejido circundante y el hueso. Los niños y adultos jóvenes, especialmente los hombres que trabajan al aire libre están en mayor riesgo.

La tasa de curación es del 35% y requiere del uso de antifúngicos, pero también de tratamiento quirúrgico. La carga global es desconocida pero aproximadamente el 40% de los casos de micetoma en todo el mundo son eumicóticos. Sólo un 25 a 35% de los pacientes se curan, pero el 80% de los pacientes conocidos desarrollan deformidades que necesitan de amputaciones (van de Sande, 2013).

El micetoma se describió por vez primera a mediados del siglo XIX en Madura (India), por lo que también se conoce como pie de Madura o maduromicosis. Es una enfermedad endémica en las regiones tropicales y subtropicales, en particular en una franja de África Central (incluyendo Chad, Etiopía, Mauritania, Sudán, Senegal y Somalia) y de Venezuela, México, Tailandia, India y Yemen, englobando una zona que se conoce como “cinturón del micetoma”, situado entre las latitudes 15°S y 30°N, que se caracteriza por un clima cálido y seco con una estación de lluvias corta e intensa que favorece el crecimiento de plantas espinosas rastreras.

No se conoce bien la vía de transmisión y se cree que los hongos pueden proceder del suelo o de los excrementos de animales que pueden ver facilitada su entrada en el organismo a través de heridas normalmente en los pies. En tales casos, los pies se hinchan y se desfiguran, pero con poco dolor por lo que las personas demoran la búsqueda de tratamiento o no acuden a un centro sanitario, bien por falta de ellos o por su lejanía. Cuando la enfermedad ha alcanzado las etapas más avanzadas es ya necesaria la amputación y existe un alto riesgo asociado de complicaciones y de muerte, ya que el tratamiento farmacológico es muy poco efectivo en fases avanzadas (Verma and Jha, 2019).

Los antifúngicos actuales (ketoconazol e itraconazol) para el tratamiento del eumicetoma son cos-

tosos y causan efectos secundarios graves por lo que se necesita desesperadamente un tratamiento curativo más eficaz, seguro, asequible y accesible, en particular, en entornos rurales. Las preocupaciones sobre la toxicidad hepática han llevado a la FDA y a la EMA a restringir el uso de ketoconazol. Tanto la duración (doce meses) como el coste del tratamiento son barreras importantes para el acceso al mismo de los pacientes y de las autoridades sanitarias en áreas endémicas y una adecuada adherencia, como resultado, las tasas de abandono son altas.

El fosravuconazol, un azol biodisponible por vía oral, fue desarrollado para el tratamiento de la onicomosis por la compañía farmacéutica japonesa Eisai Co. Ltd. (Nakano et al., 2019). En colaboración con DNDi, este principio también está en estudio para su uso en la enfermedad de Chagas, ya que presenta propiedades farmacocinéticas favorables y su toxicidad es baja. El fosravuconazol, es un profármaco y se convierte rápidamente en ravuconazol, que ha demostrado tener una potente actividad *in vitro* contra uno de los agentes causantes del eumicetoma, *Madurella mycetomatis* (Nakano et al., 2019).

Desde el año 2017 DNDi junto con el Centro de Investigación de Micetomas de Jartum (Sudán) se lleva a cabo el primer ensayo clínico aleatorizado doble ciego para el tratamiento del eumicetoma. El ensayo está estudiando la eficacia del tratamiento de micetoma con lesiones de tamaño moderado con una dosis semanal de fosravuconazol durante 12 meses en comparación con itraconazol en dosis diarias y se pretende finalizar en 2022. Además desde 2018, se lleva a cabo el proyecto Mycetoma Open Source (MycetOS) que utiliza un enfoque “farmacéutico de código abierto” para descubrir nuevos tratamientos dirigidos contra *M. mycetomatis*, el agente causal predominante del micetoma fúngico (eumicetoma).

Desarrollo de un nuevo tratamiento combinado para el tratamiento de la leishmaniasis visceral

La leishmaniasis es una enfermedad compleja que involucra a más de 20 especies de protozoos del género *Leishmania* que pueden transmitirse a los seres humanos por la picadura de unas 30 especies de insectos flebotominos (subfamilia *Phlebotominae*).

La leishmaniasis es una enfermedad que se asocia con la pobreza y que se presenta en dos formas clínicas: la leishmaniasis visceral (LV) o kala azar, fatal sin tratamiento, y la leishmaniasis cutánea (LC), no mortal, pero que puede provocar graves

ulceraciones en la piel. Según DNDi, más de mil millones de personas están en riesgo de padecer leishmaniasis. La LV afecta a las poblaciones pobres que viven en zonas remotas de más de 80 países de Asia, África Oriental, Sudamérica y de la región mediterránea (incluida España). El 90% de los nuevos casos ocurrieron en siete países: Brasil, Etiopía, India, Kenia, Somalia, Sudán del Sur y Sudán (figura 5). En algunas áreas se han asociado con movimientos masivos de poblaciones no inmunes desde o hacia zonas endémicas, como ocurrió en Sudán en 1990, que supuso la pérdida de cientos de miles de vidas. Por otra parte, la mayoría de los casos de LC se producen en Afganistán, Argelia, Brasil, Colombia, Irán y Siria. La falta de sistemas de vigilancia epidemiológica y la frecuencia de las enfermedades en zonas remotas y en poblaciones marginadas hacen difícil estimar la verdadera incidencia y la mortalidad de la LV. Se estiman anualmente en 50.000 a 90.000 los nuevos casos de LV (casi la mitad en niños) y en 600.000 a 1.000.000 los nuevos casos de LC. Alrededor de 20.000 a 30.000 muertes son atribuibles a la LV cada año.

Los medicamentos existentes tienen serios inconvenientes en términos de seguridad, resistencias, estabilidad y costes. Tienen una baja tolerabilidad, implican un tratamiento de una larga duración y son difíciles de administrar. Estos medicamentos se utilizan bien en monoterapia o en combinación para las diversas formas de leishmaniasis (Alves et al., 2018). Los tratamientos actuales varían mucho de unas zonas geográficas a otras y también su efectividad en función de las resistencias de los diferentes parásitos a los tratamientos.

Los distintos tratamiento disponibles consisten en:

- Antimoniales pentavalentes (estibogluconato de sodio y antimoniato de meglumina): se usan para LV y LC desde hace más de 60 años, pero ya existe resistencia adquirida en áreas con una alta prevalencia y con una alta transmisión y presentan el inconveniente de su cardiotoxicidad. En monoterapia, el tratamiento intravenoso es de 30 días (para la LV) e inyecciones intramusculares durante 21 días (para la LC) además de aplicaciones intralesionales semanales durante 3 a 7 semanas. Se encuentran autorizados en el Sudeste Asiático, América Latina y algunos países mediterráneos y africanos.
- Anfotericina B (desoxicolato): es el tratamiento alternativo para la LV en áreas con donde se presentan altas tasas de falta de respuesta a los fármacos antimoniales y si no hay otras opciones disponibles. Sin embargo, presenta muchas limitaciones como la necesidad de hospitalización, la monitorización renal constante de los pacientes, una larga duración del tratamiento de 28 días junto a los efectos adversos relacionados con la infusión. Está autorizada en países del Sur de Asia y algunos países de África y América Latina.
- AmBisome®: es una formulación liposomal de anfotericina B, alternativa que es comparativamente mucho más segura y altamente eficaz con altas tasas de curación con una sola infusión. Sin embargo, su alto coste y la necesidad de una cadena de frío limitan su uso generalizado. Está autorizada para el tratamiento de la LV en India, EE. UU. y Europa, se usa como un fármaco de segunda línea en Brasil y en África Oriental a dosis más altas que en India. Una donación a la OMS facilita la distribución gratuita de AmBisome® dentro de la estrategia de eliminación en el Sur de Asia para pacientes con LV primaria y como tratamiento de rescate para la LV africana. No se ha evaluado adecuadamente para la LC.
- Miltefosina (MF): es un medicamento administrado dos veces al día por vía oral y autorizado para LV en India con un tratamiento de 28 días. Las principales limitaciones incluyen el bajo cumplimiento terapéutico, el riesgo de resistencias como apunta la pérdida de su eficacia en monoterapia, la contraindicación en el embarazo y la anticoncepción obligatoria para mujeres en edad fértil durante la terapia y tres meses después. Está aprobado su uso en LC. Sin embargo, al no estar registrada en muchos países endémicos no se encuentra disponible.
- Paromomicina (PM): se encuentra disponible como formulación intramuscular de bajo coste pero requiere tres semanas de administración, aunque dolorosa se ha mostrado altamente eficaz en Asia pero está asociada con cierto grado de nefro y ototoxicidad. Su eficacia en monoterapia es también limitada en el este de África.

Por tanto, aunque las opciones de tratamiento para la LV habían aumentado en los últimos 20 años se presentan serias limitaciones: la anfotericina B liposomal es muy costosa y requiere cadena de frío mientras que los antimoniales, como el estibogluconato de sodio (SSG) tenían tiempos de tratamiento prolongados, una administración difícil, resistencias emergentes y poca tolerancia causando efectos secundarios frecuentes.

Por ello, DNDi se asoció con la Plataforma de Leishmaniasis del Este de África (LEAP) en ensayos clínicos que mostraron que la combina-

ción de SSG y paromomicina (SSG+PM) fue tan segura y efectiva como el tratamiento estándar existente. Administrado por vía intramuscular, el tratamiento dura 17 días en lugar de 30 con SSG sólo y cuesta menos. Este tratamiento más corto es más conveniente para los pacientes y para los centros sanitarios, y significa que se pueden tratar más pacientes durante los brotes. Al combinar dos medicamentos diferentes, es menos probable que SSG+PM se vuelvan ineficaces debido a las resistencias (Alves et al., 2018).

En todas las áreas, el control de la leishmaniasis visceral está limitado por el acceso de los pacientes a los centros de tratamiento con personal capacitado (especialmente en el África rural), así como el coste y la disponibilidad de medicamentos. Desde 2010, la OMS ha recomendado este tratamiento como el de primera línea para la LV en África Oriental. La inversión en este proyecto iniciado en 2004 por DNDi ha sido de 11,5 millones de €.

Aparte de que la quimioterapia sigue siendo el elemento más importante en el control de la LV, su diagnóstico definitivo es invasivo y todavía se basa en la demostración de los parásitos en una muestra obtenida mediante biopsia. Por ello, los esfuerzos se centran también en mejorar los métodos diagnósticos, como los de tira reactiva (basados en anticuerpos) que ofrecen una mejora considerable en la búsqueda de casos y en el estudio epidemiológico, pero tienen un papel limitado en la determinación de la eficacia de los fármacos.

Un mejor diagnóstico basado en antígenos en lugar de anticuerpos, que sean fáciles de usar y no invasivos, junto con un tratamiento de corta duración, seguro, eficaz y asequible podría conducir a un control eficaz de la enfermedad.

CONSIDERACIONES FINALES

Es indudable el hecho de que las ED representan uno de los principales problemas de salud pública a nivel global y como tal, intentar reducir su impacto es clave para la consecución de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (www.un.org/sustainabledevelopment) que, pretende entre otros objetivos propuestos por la Organización Mundial de Naciones Unidas, poner fin a las epidemias del SIDA, la tuberculosis, la malaria y las enfermedades tropicales desatendidas y combatir la hepatitis, las enfermedades transmitidas por el agua y otras enfermedades transmisibles para el año 2030. En este marco la OMS ha elaborado el informe "Poner fin a la desatención para alcanzar los objetivos de desarrollo sostenible: hoja de ruta sobre enfermedades tropicales desatendidas 2021-2030" (Orga-

nización Mundial de la Salud, 2021), presentada para conmemorar el segundo Día Mundial de las Enfermedades Tropicales Desatendidas el 30 de enero de 2021 y elaborada tras una amplia consulta mundial que culminó con la aprobación del documento por la 73ª Asamblea Mundial de la Salud de la OMS en noviembre de 2020.

El informe incluye un anexo con resúmenes sobre las diferentes ED detallando su situación epidemiológica actual y su carga de morbilidad, las intervenciones estratégicas básicas y los progresos realizados en la consecución de las metas para 2020 de la anterior hoja de ruta (periodo 2012-2020). Presenta las metas, submetas e hitos marcados para 2030, así como las medidas decisivas necesarias para su consecución.

La hoja de ruta tiene como objetivos aumentar la prevención y control (Casulli, 2021) de las ED basándose en tres pilares: acelerar la acción programática, intensificar los enfoques transversales y modificar los modelos y la lógica de funcionamiento para facilitar la implicación de los países.

La escasez de inversión y de recursos animó la propuesta de planes de acción que incluyen acciones como la Declaración de Londres de 2012 sobre ED para controlar, eliminar o erradicar diez de estas enfermedades y se amplía con los objetivos propuestos por esta hoja de ruta que reconoce la complejidad que rodea el control y la eliminación de las 20 enfermedades tropicales desatendidas y plantea la necesidad de un cambio de paradigma desde las intervenciones específicas de la enfermedad a enfoques transversales holísticos que se coordinen con disciplinas adyacentes.

El enfoque de Una Salud ejemplifica este cambio como han apuntado Laing y cols., y ha de ampliar un modelo convencional de control de enfermedades zoonóticas para considerar las interacciones de los sistemas de salud humana y animal dentro de su entorno compartido y en un contexto social y económico más amplio. Un enfoque que también puede promover la sostenibilidad y la resiliencia dentro de estos sistemas. Pero, la voluntad política de los países afectados y la infraestructura requerida junto con estrategias científicas innovadoras son también factores clave para el seguimiento, control y eliminación de las ED (Laing et al., 2021).

Sin embargo, son necesarias más acciones para compensar el déficit en inversiones y el reducido número de recursos terapéuticos frente a la carga de enfermedad a la que nos enfrentamos. De momento, parte de este desequilibrio se está paliando a través de distintas iniciativas para atraer la financiación de distintas fuentes ya sean públicas

o privadas con un carácter comercial o filantrópico y con la participación de distintos agentes involucrados en la salud y en la cooperación para el desarrollo, como es el caso de DNDi.

Como fruto de estas acciones, entre otras, han aparecido nuevos productos registrados por las agencias reguladoras para la lucha contra las ED. Entre las últimas incorporaciones podemos citar bedaquilina (aprobada en 2012), para el tratamiento de la tuberculosis (TB) multirresistente como parte de una terapia combinada, y que ha sido el primer fármaco aprobado para TB desde 1998 y la primera con un nuevo mecanismo de acción en 40 años. Bedaquilina fue descubierta por un equipo de Jonhson & Johnson (de Jonge et al., 2007) y fue aprobada por un procedimiento acelerado al no existir otras alternativas terapéuticas.

La FDA aprobó en 2018 tafenoquina Arakoda™, un antimalárico que ha sido el primero para esta indicación en 60 años (Frampton, 2018) y aprobado como profilaxis frente a *P. vivax* en EEUU. Y la aprobación de fexinidazol, desarrollado por DNDi junto con Sanofi para el tratamiento oral de la tripanosomiasis africana (Deeks, 2019), una enfermedad para la cual no se aprobaba un fármaco desde la autorización de eflornitina en 1990.

El resto de las autorizaciones entre 2012 y 2018 han consistido en nuevas indicaciones para principios ya existentes, nuevas formulaciones o fármacos biológicos. Así, en el año 2014, se aprobó miltefosina, como único tratamiento oral disponible para tratar todas las formas clínicas de la leishmaniasis. En 2017, fue autorizado benznidazol para su uso pediátrico en pacientes con enfermedad de Chagas. Y en 2018, el fármaco de uso veterinario moxidectina, fue autorizado para el tratamiento de la oncocercosis o ceguera de los ríos en pacientes mayores de 12 años, un logro que podemos enmarcar en la filosofía de *One Health* que pretende aunar la salud humana, animal y ambiental.

Los otros tres productos son fármacos biológicos empleados como vacunas. En 2016 se aprobó por la FDA, Vaxchora®, una vacuna viva atenuada que es la primera vacuna para la profilaxis del cólera basada en la inmunización activa con un sola dosis oral en adultos y niños a partir de 2 años contra la enfermedad causada por el serogrupo O1 de *Vibrio cholerae*. Y también, dos inmunoglobulinas (KedRab® y HyperRAB®) indicadas para la profilaxis postexposición de la infección de rabia en personas de todas las edades.

Claramente un mayor esfuerzo es necesario, pues aparte del reducido número de nuevos tratamientos estos se concentran en las enfermedades que

atraen una mayor cantidad de fondos, como son malaria, tuberculosis o VIH-SIDA, a lo que se ha unido la deriva de fondos para la lucha contra la pandemia de la COVID-19.

La pandemia causada por la COVID-19 ha empeorado desproporcionadamente la vida de las poblaciones desatendidas, ha aumentado la pobreza a nivel mundial y ha afectado directamente las intervenciones (una encuesta de la OMS informó que se produjeron interrupciones en el 44% de los países). Los modelos han demostrado que el tracoma, la esquistosomiasis y la leishmaniasis visceral son las ED más afectadas, lo que exige la implementación de estrategias de intervención más intensivas (World Health Organization, 2021b).

En 2020, 600 millones de personas menos que en 2010 requirieron intervenciones contra las ED y en 42 países se eliminó al menos una ED; pero la consecución exitosa de los objetivos planteados en la Hoja de Ruta de la OMS 2021-2030 requiere de esfuerzos para incrementar la captación de fondos con mecanismos incentivadores por parte de agentes tanto públicos como privados con el objeto de compensar y revertir la deficiente financiación. A nivel europeo, a comienzos de 2022 se ha presentado la *Innovative Health Initiative* (IHI; www.ihl.europa.eu) en la que participa la Comisión Europea junto a las asociaciones de la industria farmacéutica EFPIA (con su grupo *Vaccines Europe*) y *EuropaBio* y las de tecnología médica CO-CIR y *MedTech Europe* que constituye un nuevo proyecto de colaboración público-privada para el progreso de la I+D de medicamentos, especialmente en aquellas áreas de interés común y con necesidades médicas no cubiertas. Las plataformas de inversores en salud donde se coordinen estas acciones (como se plantea desde el nuevo Observatorio Global en Investigación y Desarrollo en Salud de la OMS), tanto a nivel regional como internacional pueden potenciar las estructuras ya desarrolladas, especialmente aquellas en países en vías de desarrollo como Brasil, Cuba, India, Indonesia o Sudáfrica que han apostado por la I+D farmacéutica en ED. Por eso, iniciativas como la de DNDi centrada en las ED a las que se dedica menor atención y recursos son cruciales.

Referencias

- Alves F, Bilbe G, Blesson S, Goyal V, Monnerat S, Mowbray C, et al. Recent Development of Visceral Leishmaniasis Treatments: Successes, Pitfalls, and Perspectives. *Clin Microbiol Rev* 2018;31:e00048-18.
- Aronson J. Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 16th ed. Amsterdam: Elsevier Science; 2015.
- Barrenho E, Miraldo M, Smith PC. Does global drug innovation correspond to burden of disease? The neglected diseases in developed and developing countries. *Health Econ* 2019;28:123-43.
- Capdevila C. La industria farmacéutica bate su récord de inversión en I+D. *El Periódico* [Internet]. 18 de noviembre de 2018. Consultado el 11 de enero de 2022. Recuperado a partir de: <https://www.elperiodico.com/es/>
- Casulli A. New global targets for NTDs in the WHO roadmap 2021-2030. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15:e0009373.
- Deeks ED. Fexinidazole: First Global Approval. *Drugs* 2019;79:215-20.
- Drug for Neglected Disease initiative. The successful development of a fixed dose combination of artesunate plus amodiaquine antimalarial. Geneva: Drug for Neglected Disease Initiative; 2015.
- Eperon G, Balasegaram M, Potet J, Mowbray C, Valverde O, Chappuis F. Treatment options for second-stage gambiense human African trypanosomiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:1407-17.
- Ferreira LLG, Andricopulo AD. Drugs and vaccines in the 21st century for neglected diseases. *Lancet Infect Dis* 2019;19:125-7.
- Frampton JE. Tafenoquine: First Global Approval. *Drugs* 2018;78:1517-23.
- de Jonge MR, Koymans LHM, Guillemont JEG, Koul A, Andries K. A computational model of the inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* ATPase by a new drug candidate R207910. *Proteins* 2007;67:971-80.
- Jung YL, Hwang J, Yoo HS. Disease burden metrics and the innovations of leading pharmaceutical companies: a global and regional comparative study. *Glob Health* 2020;16:80.
- Laing G, Vigilato MAN, Cleaveland S, Thumbi SM, Blumberg L, Salahuddin N, et al. One Health for neglected tropical diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2021;115:182-4.
- Nakano M, Aoki Y, Yamaguchi H. [Drug properties of fosravuconazole L-lysine ethanolate (NAILIN® Capsules 100 mg), a new oral azole therapeutic for onychomycosis: an analysis based on non-clinical and clinical trial data]. *Nihon Yakurigaku Zasshi Folia Pharmacol Jpn* 2019;153:79-87.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Poner fin a la desatención para alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenible: hoja de ruta sobre enfermedades tropicales desatendidas 2021-2030 [Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021-2030]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021.
- Pécoul B, Sevcsik AM, Amuasi J, Diap G, Kiechel J. The story of ASAQ: the first antimalarial product development partnership success. *Health Partnersh Rev* 2008:77-83.
- Pedrique B, Strub-Wourgaft N, Some C, Olliaro P, Trouiller P, Ford N, et al. The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000-11): a systematic assessment. *Lancet Glob Health* 2013;1:e371-379.
- Pereiro AC. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. *The Lancet* 2019;393:1486-7.
- Policy Cures Research. Neglected disease research and development: new perspectives 2022. Australia: Policy Cures Research; 2022.
- van de Sande WWJ. Global Burden of Human Mycetoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2550.
- Torrice F, Gascón J, Barreira F, Blum B, Almeida IC, Alonso-Vega C, et al. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:1129-40.
- Trouiller P, Olliaro P, Torreele E, Orbinski J, Laing R, Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet Lond Engl* 2002;359:2188-94.
- Verma P, Jha A. Mycetoma: reviewing a neglected disease. *Clin Exp Dermatol* 2019;44:123-9.
- World Health Organization. Neglected tropical diseases. *Glob Health Obs* 2022.
- World Health Organization. Model List of Essential Medicines – 22nd List, 2021. Geneva: WHO; 2021a.
- World Health Organization. Neglected tropical diseases: impact of COVID-19 and WHO's response – 2021 update. *Wkly Epidemiol Rec* 2021b;96:461-8.
- Yamey G, Batson A, Kilmarx PH, Yotebieng M. Funding innovation in neglected diseases. *BMJ* 2018;360:k1182.