

Piel-L Latinoamericana

Ventana Molecular

(Noviembre, 2016)

Alexis Mendoza-León, PhD. Email: amendoza50@gmail.com

En esta edición el Dr. [Alexis Mendoza-León](#) invita a la Dra. Alicia Ponte-Sucre, a escribir en Ventana Molecular sobre un tema de actualidad en el control de enfermedades desatendidas. Profesor Titular y Jefe del Laboratorio de Fisiología Molecular, Facultad de Medicina, UCV. Su investigación está centrada en los mecanismos moleculares que permiten a organismos patógenos como por ej. *Leishmania spp.* desarrollar resistencia contra los medicamentos. Desde 1995 conduce proyectos de investigación en laboratorios de ciencias de la salud en la Universidad de Würzburg (Alemania), sobre resistencia a drogas y desarrollo de drogas contra enfermedades tropicales. Varias han sido las publicaciones generadas de sus investigaciones. Editor de libros para especialistas en resistencia a drogas (editados por Horizon Scientific Press, U.K., y Springer Verlag, Austria), más el libro *Las TIC en el combate de las enfermedades desatendidas: una visión latinoamericana*.

Fracaso Terapéutico, un reto en el control de las enfermedades desatendidas



Alicia Ponte-Sucre email: aiponte@gmail.com

Para abordar este tema definamos primero las enfermedades desatendidas y su diferencia con las denominadas globales. Estas últimas son enfermedades crónicas, que afectan a pacientes en países desarrollados y países en vías de desarrollo, y que necesitan para su tratamiento medicamentos por largos periodos de tiempo. Estas enfermedades agrupan la mayor concentración de investigación y desarrollo de la industria farmacéutica en fármacos susceptibles en convertirse en medicamentos novedosos, y la investigación realizada para su cura y control constituye un retorno financiero importante. Entre ellas podemos mencionar el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, las metabólicas, las mentales y/o los trastornos neurológicos ^{1,2}.

Las enfermedades olvidadas o desatendidas son aquellas que afectan con alguna frecuencia a individuos originarios de países desarrollados (i.e., pacientes con tuberculosis o VIH, o personas que contraen malaria durante sus viajes) y frecuentemente a personas que viven en países en desarrollo; y las extremadamente olvidadas o desatendidas son aquellas que afectan casi exclusivamente, a individuos de países en vías de desarrollo (i.e., enfermedad del sueño, Chagas, leishmaniasis) ^{1,2}. Aunque a la luz de los fenómenos de migraciones masivas y los procesos de globalización estas definiciones pueden alcanzar obsolescencia muy próximamente, lo que ha diferenciado hasta ahora las enfermedades globales, de las olvidadas y las extremadamente olvidadas, es la dificultad de estas dos últimas de estimular el interés de las empresas farmacéuticas en invertir en el desarrollo de medicamentos en contra de ellas debido al escaso retorno financiero que la inversión en ellas representa.

Existen factores que son comunes a las enfermedades desatendidas. Esto permite tratarlas de forma colectiva, especialmente a la luz de los sistemas de control sanitario que deben

implementarse en contra de ellas. Los mismos se resumen como sigue: Los agentes infecciosos que las causan son huéspedes obligados; sus efectos clínicos se agravan por dolencias concomitantes; hay ausencia de signos específicos de enfermedad, atención sanitaria adecuada y tratamientos actualizados; constituyen un reto de curación y reducen significativamente el potencial humano; representan una carga económica importante para los países endémicos; disminuyen el rendimiento de adultos y jóvenes en edad productiva y entorpecen el crecimiento y desarrollo cognitivo de los niños ¹.

Clásicamente incluimos en ellas el dengue, la rabia, el tracoma causante de ceguera, la úlcera de Buruli, las treponemosis endémicas (pian), la lepra (enfermedad de Hansen), la enfermedad de Chagas, la tripanosomiasis africana humana (enfermedad del sueño), la leishmaniasis, la cisticercosis, la dracunculosis (enfermedad del gusano de Guinea), la equinococosis, las infecciones por trematodos transmitidas por los alimentos, la malaria, la filariasis linfática, la oncocercosis (ceguera de los ríos), la esquistosomiasis (bilharziasis) y las helmintiasis transmitidas por el suelo (gusanos intestinales) ^{1,3}. Esto significa que los agentes patógenos causantes de estas enfermedades son de múltiples tipos.

La teoría en la que se fundamenta la terapia farmacológica o quimioterapia tiene como finalidad determinar las diferencias cualitativas y cuantitativas que existen entre el hospedero y el agente patógeno, a fin de utilizarlos en el diseño de fármacos selectivos que afecten la supervivencia del patógeno sin matar (intoxicar) al hospedero y que eventualmente puedan transformarse en medicamentos para consumo en este caso humano. Es decir, la teoría de la quimioterapia se cimienta en la identificación de dianas terapéuticas y de compuestos, que alterando la función de las dianas, promuevan la eliminación del agente patógeno sin afectar la integridad del hospedero ³.

Estas dianas terapéuticas suelen ser de diversos tipos. Las más comúnmente utilizadas están incluidas en las reacciones bioquímicas de clase I (producción de energía, metabolismo), de clase II (síntesis de moléculas pequeñas), de clase III (producción de macromoléculas y polímeros), mecanismos de detoxificación (radicales libres), citoesqueleto (microtúbulos) y canales iónicos (sistema neuromuscular) ^{3,4}.

A pesar de que la teoría de la quimioterapia intenta explotar las diferencias existentes entre los hospederos y los agentes patógenos en estas reacciones bioquímicas y fisiológicas y basados en ellas, diseñar fármacos y medicamentos eficaces, múltiples factores inciden para que el uso del medicamento escogido no se traduzca en los efectos esperados; es decir, que su eficacia terapéutica no sea la adecuada. Es en ese punto en el que comenzamos a enfrentarnos con el fantasma del denominado fracaso terapéutico ^{1,4}.

El problema asociado hoy en día a esta situación es de tal magnitud, que se ha convertido en un reto de salud pública en algunos países y para la mayoría de las enfermedades, incluyendo las desatendidas. El fracaso terapéutico es un fenómeno complejo y las razones que fundamentan su existencia son múltiples y difíciles de disecar y analizar independientemente. Las mismas pueden estar asociadas a fenómenos vinculados con el fármaco utilizado (i.e., si su farmacocinética es inadecuada, si su toxicidad es muy alta, si los niveles reales del fármaco en la presentación no son los conformes, o si el paciente está sometido a una subdosificación por situaciones prácticas como por ejemplo el, costo), con el hospedero (si el mismo presenta inmunosupresión, si existe comorbilidad con otra(s) enfermedad(es), si el paciente sufre una reinfección, o si causas diversas lo llevan a un incumplimiento del

tratamiento), o con el agente patógeno, ya sea que por una condición natural o adquirida (producto de la presión del medicamento), en la cual el mismo sea menos susceptible al fármaco. Sólo en este caso podemos hablar de quimio-resistencia ⁴.

Es necesario por tanto aclarar las diferencias que existen entre el concepto de tolerancia y el de resistencia a un compuesto. En ambas situaciones ocurre una disminución de la efectividad del medicamento utilizado. En el caso de la tolerancia se evidencia una adaptación celular -reversible-, lo cual significa que en ausencia del compuesto, la susceptibilidad del patógeno retorna a sus niveles iniciales. En el caso de la resistencia sucede que en patógenos que viven bajo la presión del fármaco, (un gran porcentaje) muchas células mueren, pero sobreviven -seleccionan- células, genéticamente diferentes a las “silvestres”, que expresan mutaciones que favorecen su supervivencia en presencia de los compuestos. Este fenotipo se transmite a la descendencia. Es decir, que en el fracaso terapéutico participan elementos que provienen de diversos entornos y que la resistencia a los medicamentos es sólo un elemento más -muy importante- a considerar.

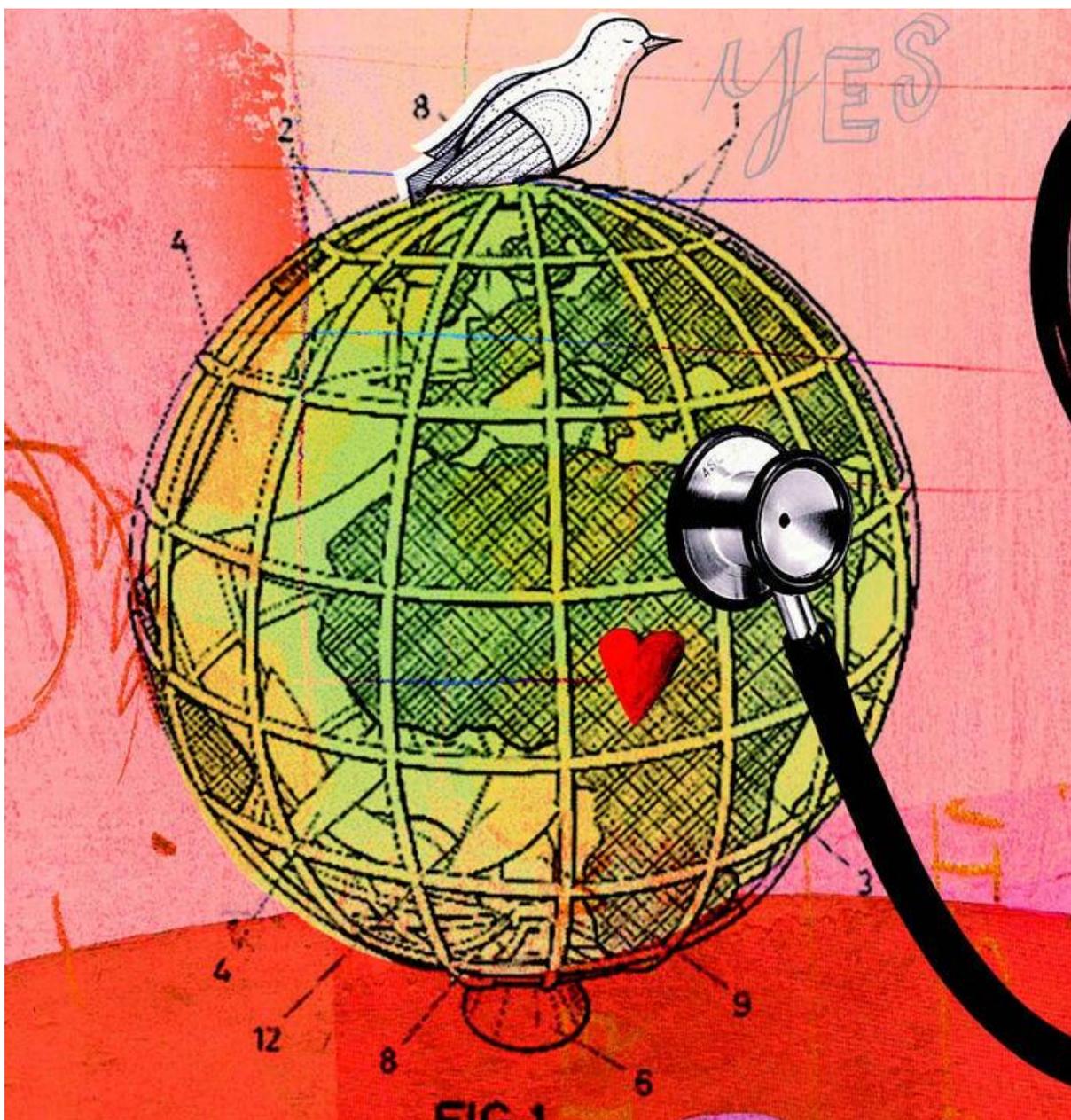
Los compuestos antiparasitarios se caracterizan por la diversidad de sus dianas terapéuticas, debido en gran parte a las múltiples características biológicas de los distintos grupos de parásitos. Sin embargo, como hemos visto, el aumento de la frecuencia de aparición de resistencia a los medicamentos está vinculada a la interacción repetida y/o prolongada fármaco-parásito y a la posibilidad de selección de parásitos, con su biología modificada, que les permite sobrevivir en estos ambientes adversos.

Dentro de este panorama es alarmante la situación denunciada repetidamente por la Organización Mundial de la Salud, en 2013, mediante un estudio en el cual se concluyó que de 133 países analizados en cuanto a sus políticas relativas a la resistencia a medicamentos antimicrobianos para tratar la neumonía, la tuberculosis, la malaria y el virus VIH, sólo 34 países habían puesto en marcha políticas para contrarrestar la resistencia a los fármacos ⁴. En este contexto mundial, pareciera entonces evidente que la administración simultánea de fármacos con distintas dianas terapéuticas (terapia combinada), o de un fármaco con más de un blanco de acción (dirty drugs, en inglés, drogas sucias) disminuiría la probable selección de células con fenotipo quimio-resistente. Es decir, que los estudios preclínicos deberían incluir regímenes de combinación de drogas y evaluar su efecto, lo que implica que la investigación multidisciplinaria, transdisciplinaria y traslacional son cruciales para identificar terapias alternativas y garantizar su eficacia. Esto resalta la urgente necesidad de un cambio en la política mundial -y farmacéutica- hacia las enfermedades olvidadas y muy olvidadas -y sus tratamientos-, y un cambio de paradigma farmacológico que minimice la probabilidad de aparición de resistencia. Las organizaciones como Drug for Neglected Diseases Initiative (DNDI), el Instituto para la Salud de un solo Mundo (iOWH) y empresas farmacéuticas en consorcio con entornos académicos y empresas biotecnológicas son iniciativas en las cuales existe un compromiso formal desde ámbitos que incluyen investigación básica, de frontera y traslacional en pro del desarrollo de herramientas para combatir estas enfermedades ⁴.

En todo caso parece imperativo determinar la frecuencia de casos de fracaso terapéutico y sus causas (paciente, medicamento, parásito), a fin de descartar las imputables al fármaco o al hospedero y analizar las provenientes de la fisiología del parásito. Para ello es fundamental desarrollar marcadores de resistencia confiables y fáciles de medir en laboratorios clínicos ⁵.

Referencias

1. **Salaam-Blyther T.** 2013. Neglected Tropical Diseases: Background, Responses, and Issues. R41607 CRS Report for Congress Congressional Research Service www.crs.gov.
2. **Barret M.** et al. 2010. Research Priorities for Chagas Disease, Human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis. Technical Report of the TDR Disease Reference Group on Chagas Disease, Human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis.
3. **Check Hayden E.** 2014. Projects set to tackle neglected diseases. Nature 505: 142.
4. **G-SCIENCE ACADEMIES STATEMENTS** 2013. Drug Resistance in Infectious Agents – A Global Threat to Humanity *Innovation*.
www.who.int/pmnc/media/membernews/2011/20110407_who_whd/en/
5. **Padrón-Nieves M et al.** 2013. Resistance markers in *Leishmania*: in vitro susceptibility to leishmanicidal drugs vs. calcein retention isolated from patients Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, 32: 29-33, 2013.



<http://www.dfarmacia.com/ficheros/images/4/4v28n04/grande/4v28n04-13136826fig02.jpg>