

A complex network diagram with blue nodes and lines, overlaid with a large purple arch containing the text 'UNA HISTORIA DE INNOVACIÓN'.

UNA HISTORIA DE INNOVACIÓN



Cynthia Ramírez Manríquez

DIRECTORA DE COMUNICACIÓN

Emilio Rivaud Delgado

**INVESTIGACIÓN, REDACCIÓN
Y COORDINACIÓN EDITORIAL**

Fernando del Villar Arias

EDITOR DE ARTE

COLABORADORES

Miguel Betancourt, María Elena Bottazzi, Brenda Crabtree,
Thomas Cueni, Federación Mundial del Corazón, Peter J. Hotez,
Isabel Mestres, Roberto Tapia Conyer, Russell Williams.

AGRADECIMIENTOS ESPECIALES A

Francisco Javier Díaz Vázquez, Germán Fajardo Dolci,
David Kershenobich Stalnikowitz, Eduardo Madrigal de León,
María Elena Teresa Medina-Mora Icaza, Alejandro Mohar Betancourt,
Juan Rivera Dommarco, Manuel Ruiz de Chávez, Armando Ruiz Massieu,
Ana Carolina Sepúlveda Vidosola, Roberto Tapia Conyer

**POR LAS ENTREVISTAS DE CONTEXTO
QUE GENEROSAMENTE NOS CONCEDIERON.**

Todas las imágenes: Shutterstock. Excepto fotografías en las páginas 13, 55, 101 y 103, cortesía de Laboratorios Sanfer.



Asociación Mexicana de Industrias
de Investigación Farmacéutica, A.C

Rodrigo Ruiz
PRESIDENTE

Cristóbal Thompson
DIRECTOR EJECUTIVO

Karla Báez Ángeles
DIRECTORA DE ACCESO

Fernando Fon
**DIRECTOR MÉDICO Y DE
ASUNTOS REGULATORIOS**

Fernando Portugal
**DIRECTOR DE PROPIEDAD
INDUSTRIAL**

Gabriel Martínez
DIRECTOR DE ASUNTOS PÚBLICOS

Cynthia Ramírez Manríquez
DIRECTORA DE COMUNICACIÓN

Verónica Mendoza
**DIRECTORA
DE RESPONSABILIDAD SOCIAL**

Paola Villers
**DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN
Y FINANZAS**

Jonathan Villordo Solis
GERENTE DE SISTEMAS



Este libro fue editado por la Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica, A.C.

Es compartido bajo una licencia Creative Commons Atribución/Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Licencia Pública Internacional – CC BY-NC-SA 4.0.

Los términos de la licencia pueden consultarse en: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/legalcode.es>

112

1950/2020
DOS MOMENTOS DE LA
INDUSTRIA FARMACÉUTICA

84

ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES

DISMINUIR
RIESGOS
PARA
MEJORAR
VIDAS

14

VACUNAS
PREVENIR ENFERMEDADES
PARA SALVAR VIDAS

58

VIH/SIDA
39 AÑOS DE UNA GESTA CIENTÍFICA

98

DIABETES
INNOVACIÓN PARA
EL CONTROL
DE LA ENFERMEDAD

44

ANTIBIÓTICOS
UNA REVOLUCIÓN AMENAZADA
POR LA RESISTENCIA

70

CÁNCER
DE LOS CAMPOS DE BATALLA
AL GENOMA HUMANO

30

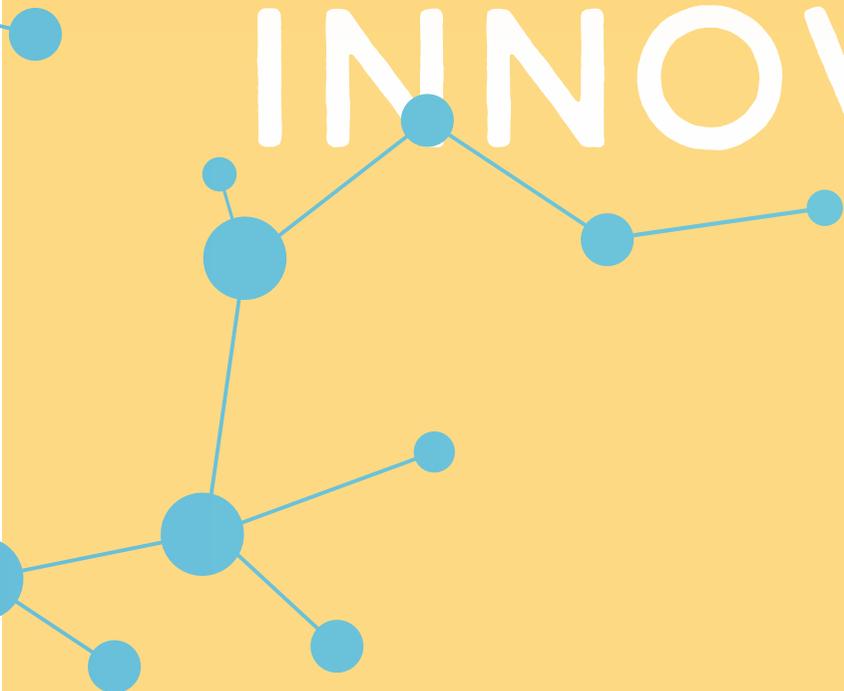
COVID-19
INNOVACIÓN EN
TIEMPO REAL

08

CELEBRAR
LA INNOVACIÓN



CELEBRAR, INNOVACIÓN



Cuando, en 1950, fue fundada la Asociación de Productores e Importadores de Artículos Medicinales –que en 1994 cambió su nombre a Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica (AMIIF)–, el panorama de la salud en México era muy diferente. La esperanza de vida rondaba los 48 años. El 56% de las defunciones –78% entre los niños– eran ocasionadas por enfermedades infecciosas como la neumonía, la gastroenteritis, el tifus o el sarampión.

Pero en ese año un gran cambio, impulsado por dos innovaciones farmacéuticas, ya estaba en marcha. Gracias a las vacunas, enfermedades como la tos ferina, el sarampión y la viruela –que aún en 1950 fueron la causa del 6% de muertes en niños– fueron eliminadas o erradicadas a través de los años.

Los antibióticos, por su parte, pusieron fin a una era en la cual no existían herramientas para tratar infecciones que acechaban en el aire y el agua, y cuyo desenlace, a menudo fatal, dependía de un sistema inmunológico en buen estado. En 1940, el 1.1% del total de defunciones en México fueron causadas por infecciones bacterianas controlables con penicilina, específicamente sífilis y difteria. Para 1950 constituyeron el 0.6%, y en 1960 apenas el 0.3%.

En las siete décadas siguientes, los efectos de estas innovaciones, aunados a la expansión de los servicios sanitarios y hospitalarios, hicieron posible un dramático aumento de la esperanza de vida promedio en México: hoy se sitúa en 75 años, 28 más que en 1950. Se estima que las vacunas y los antibióticos son por sí solos responsables de 20 años de aumento en la esperanza de vida a nivel mundial.



El mundo que conocemos hoy no existiría sin los avances farmacéuticos de las últimas décadas. El mundo del mañana dependerá de los avances que logremos hoy.

70

años han transcurrido desde que se fundó la Asociación de Productores e Importadores de Artículos Medicinales, hoy AMIIF.

El control de las enfermedades infecciosas, el aumento en el número de personas que alcanzaba edades avanzadas y el crecimiento de factores de riesgo como la obesidad y el sedentarismo ocasionaron un proceso de transición epidemiológica que en México se hizo totalmente evidente en los años 80, cuando por primera vez las enfermedades crónicas no transmisibles aparecieron como principales causas de muerte.

Las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la diabetes son retos de salud apremiantes hoy en día. Cada año se cobran la vida de millones de personas alrededor del mundo, merman la calidad de vida de millones más, y tienen un elevado costo económico para las personas y los sistemas de salud.

A lo largo de 70 años, la innovación farmacéutica se ha puesto en marcha para hacerles frente. Y los saldos han sido positivos. La diabetes dejó de ser una enfermedad con un pronóstico fatal y se convirtió en una condición manejable con una esperanza de vida cercana al promedio. Gracias a mejores alternativas terapéuticas, la mortalidad de las enfermedades cardiovasculares ha descendido entre 61% y 74% en muchos países del mundo. La tasa de mortalidad por distintos tipos de cáncer disminuyó 23% desde su punto máximo en 1991.

La innovación farmacéutica ha sido capaz de ponerse de cara a estos retos de larga duración, pero también a retos emergentes.

Principales causas de muerte en México 1922-2020

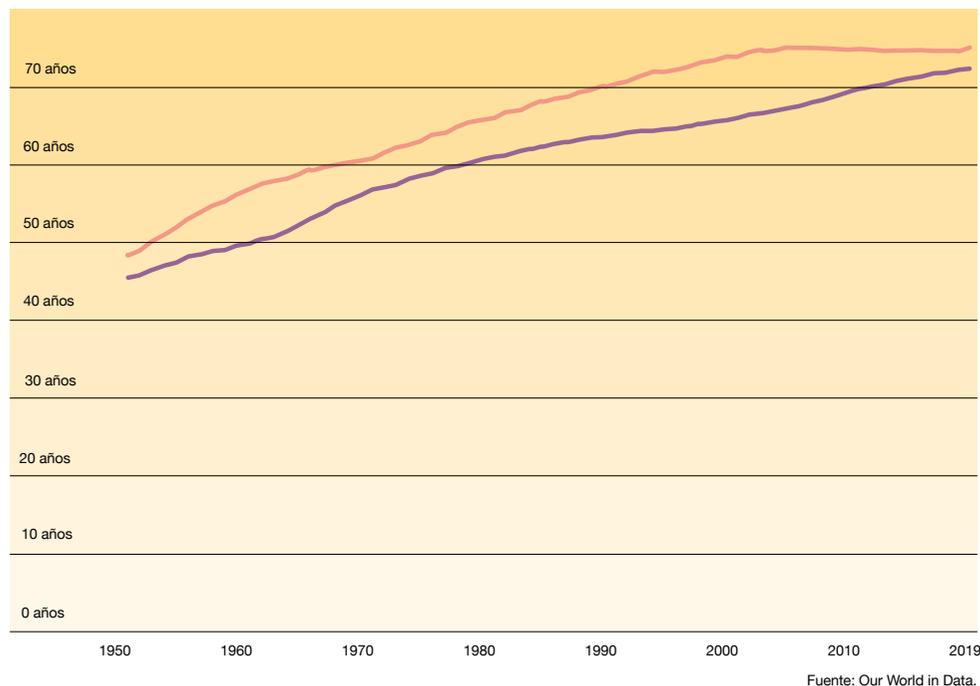
■ Enfermedades crónicas no transmisibles
 ■ Enfermedades infectocontagiosas
 ■ Otras causas
 ■ Covid-19

	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^a	9 ^a	10 ^a
1922	Neumonía Influenza	Diarrea/ Enteritis	Fiebre y caquexia palúdica	Tos ferina	Viruela	Debilidad congénita	Tuberculosis aparato respiratorio	Muertes violentas	Bronquitis	Senilidad
1930	Diarrea/ Enteritis	Neumonía Influenza	Fiebre y caquexia palúdica	Tos ferina	Viruela	Sarampión	Debilidad congénita	Tuberculosis aparato respiratorio	Muertes violentas	Bronquitis
1940	Diarrea/ Enteritis	Gripe y neumonía	Paludismo	Muertes violentas o accidentales	Sarampión	Bronquitis	Enferme- dades del hígado	Debilidad congénita	Tuberculosis aparato respiratorio	Disentería
1950	Gastro- enteritis y colitis	Gripe y neumonía	Ciertas enferme- dades de la primera infancia	Accidentes, envene- namientos y violencias	Paludismo	Tos ferina	Cirrosis del hígado	Tuberculosis aparato respiratorio	Bronquitis	Sarampión
1960	Gastro- enteritis y colitis	Gripe y neumonía	Ciertas enferme- dades de la primera infancia	Accidentes	Tumores malignos	Homicidio	Bronquitis	Tuberculosis aparato respiratorio	Cirrosis hepática	Paludismo
1970	Neumonía Influenza	Enteritis y otras enferme- dades diarréicas	Enferme- dades del corazón	Ciertas enferme- dades perinatales	Tumores malignos	Enferme- dades cardio- vasculares	Sarampión	Accidentes	Cirrosis hepática	Infecciones respiratorias agudas
1980	Accidentes	Enferme- dades infecciosas intestinales	Influenza y neumonía	Enferme- dades del corazón	Tumores malignos	Ciertas afecciones originadas en periodo perinatal	Enferme- dades cerebro vasculares	Cirrosis y otras enferme- dades del hígado	Diabetes mellitus	Homicidio y lesiones
1990	Enferme- dades del corazón	Tumores malignos	Accidentes	Diabetes mellitus	Ciertas afecciones originadas en periodo perinatal	Influenza y neumonía	Enferme- dades infecciosas intestinales	Enferme- dades cerebro vasculares	Cirrosis y otras enferme- dades del hígado	Homicidio y lesiones
2000	Diabetes mellitus	Enferme- dades del corazón	Cirrosis y otras enferme- dades del hígado	Enferme- dades cerebro vasculares	Ciertas afecciones originadas en periodo perinatal	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Infecciones respiratorias agudas bajas	Accidentes de tránsito de vehículo automotor	Agresiones y homicidios	Nefritis y nefrosis
2005	Diabetes mellitus	Enferme- dades del corazón	Cirrosis y otras enferme- dades del hígado	Enferme- dades cerebro vasculares	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Ciertas afecciones originadas en periodo perinatal	Accidentes de tránsito de vehículo automotor	Infecciones respiratorias agudas bajas	Enferme- dades hiperten- sivas	Nefritis y nefrosis
2017	Enferme- dades del corazón	Diabetes mellitus	Tumores malignos	Enferme- dades del hígado	Accidentes	Enferme- dades cerebro vasculares	Agresiones y homicidios	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Influenza y neumonía	Insuficiencia renal
2020*	Enferme- dades del corazón	Covid-19	Diabetes mellitus	Tumores malignos	Influenza y neumonía	Enferme- dades del hígado	Enferme- dades cerebro vasculares	Agresiones y homicidios	Accidentes	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Fuente: Inegi. * Para 2020, de enero a agosto. El Inegi advierte que las defunciones causadas por covid-19 incluyen tanto los casos con referencia de virus identificado, como aquellos en los que no fue expresamente identificado (sospechoso). Lo anterior será confirmado por la Secretaría de Salud, durante el proceso de confronta previo a generar las cifras definitivas en octubre de 2021.

Esperanza de vida en México y en el mundo, 1950-2019

México Mundo



En 1981, el VIH/Sida, una enfermedad hasta entonces desconocida, se convirtió en una epidemia. En sus primeros años, la mayor parte de las personas enfermas moría en el transcurso de un año después del diagnóstico. Con una detección oportuna y apego al tratamiento, hoy en día una persona portadora de VIH puede tener una esperanza de vida cercana al promedio.

Y hace apenas 15 meses, la covid-19, otra enfermedad que no conocíamos, desató una crisis sanitaria con escasos precedentes, cuyas consecuencias han alcanzado a todos los ámbitos de la vida humana y trastocado de forma rápida y contundente el panorama mundial. La historia de esta crisis, que aún se está escribiendo, tiene en la innovación biofarmacéutica a un personaje central.

Este libro echa un vistazo a los últimos 70 años de historia de la innovación farmacéutica en siete áreas cruciales: las vacunas, la covid-19, los antibióticos, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el cáncer y el VIH/Sida. No es una historia exhaustiva. Pretende mostrar de manera general, señalando momentos críticos y descubrimientos cruciales, cómo funciona la innovación.

Innovar es crear cosas nuevas y mejores. En el ámbito de la farmacéutica, es la búsqueda de opciones terapéuticas cada vez más efectivas para el tratamiento o la prevención de una enfermedad. Soluciones que impliquen menos riesgos para las personas que las utilizan y puedan ser administradas de una manera más sencilla. Esta historia es, primero que nada, una historia de progreso.

La innovación es a la vez un proceso y un resultado. Un proceso que involucra a cientos de miles de seres humanos, trabajando en distintos momentos y lugares –y a veces, simultáneamente–, cuyo trabajo está conectado en formas que no siempre son evidentes. Al final y al principio de ese proceso están las personas cuyas necesidades dan sentido de ser a la innovación y aquellas que se benefician de sus frutos: las que padecen una enfermedad, las que están en riesgo de enfermarse, las que nunca han enfermado, pero podrían enfermarse. El bienestar y la calidad de vida de las personas son el faro que guía la ruta de la innovación farmacéutica.

Al mirar hacia atrás, resulta fácil pensar que se trata de una trayectoria sin desviaciones, en la que cada paso es una consecuencia inevitable del anterior, en la que cada nueva clase de medicamentos estaba predestinada a existir. Pero no es así: la innovación sigue una ruta sinuosa, entre tropiezos y encuentros fortuitos.

Así lo ilustran muchos ejemplos. Pasaron 32 años entre el descubrimiento de una sustancia llamada guanidina, capaz de reducir los niveles de glucosa en la sangre en los animales, y las investigaciones que confirmaron que la metformina, un derivado de la misma, era un hipoglucemiante efectivo. En el camino, las guanidinas fueron casi olvidadas. La zidovudina, que estuvo disponible en 1986 como el primer tratamiento antiviral contra el VIH, había sido originalmente estudiada, sin éxito, en los años 60, con otro fin muy distinto: el tratamiento del cáncer. Las primeras quimioterapias contra el cáncer, como es sabido, eran derivados de otras sustancias que se habían utilizado como armas químicas en los campos de batalla de la Primera Guerra Mundial. En el actual esfuerzo para encontrar vacunas y tratamientos contra la covid-19, la industria ha echado mano de moléculas como remdesivir, probado antes para distintas enfermedades virales, y ha aprovechado tecnologías innovadoras que no habían tenido oportunidad de mostrar su potencial, como las vacunas de ARNm.

Si estas innovaciones derivaron o llegan a derivar en beneficios para las personas, se debe justamente al proceso conocido como innovación incremental, que permite que un descubrimiento cuya utilidad no es evidente en un primer momento sea retomado más adelante, cuando existan las herramientas y el conocimiento necesarios para entender su utilidad y desatar sus capacidades.



Muchos medicamentos forman parte de nuestra vida cotidiana. Son tan ubicuos que es fácil olvidar que, en sus orígenes, fueron innovadores. En 1987, cuando las primeras estatinas fueron autorizadas por la FDA, no podía anticiparse que se convertirían, con el paso de los años, en uno de los medicamentos más utilizados en el mundo.

El potencial exacto de un nuevo medicamento no se conoce en un primer momento. Pero, además, puede seguir creciendo con los años, conforme esa molécula es estudiada. La aspirina comenzó a ser comercializada en 1899, y se le usaba para tratar el dolor. En 1974 se confirmó su eficacia como agente antiplaquetante, y hoy sigue siendo ampliamente usada para ese propósito. Los tratamientos innovadores de hoy –como las inmunoterapias o los anticuerpos monoclonales– cuya historia aún es corta, podrían seguir caminos similares y ser parte del panorama cotidiano en el futuro. En la innovación, ningún resultado es final.

La innovación no depende de un golpe de genio o de un momento de inspiración. Es bien sabido que fue Alexander Fleming quien descubrió la penicilina; lo es menos que este hallazgo no habría tenido la repercusión que tuvo sin el trabajo de Florey y Chain, quienes siguieron adelante con las investigaciones hasta poner a punto un método para purificarla en cantidades mayores, haciendo posibles las primeras pruebas clínicas y sentando las bases para su producción industrial. El descubrimiento o la identificación de una sustancia es apenas el primer paso de un largo proceso, que no está exento de riesgos. Pasan en promedio entre diez y quince años entre el momento en que un nuevo medicamento comienza a ser investigado y su llegada al mercado. El desarrollo de cada nuevo medicamento implica inversiones de miles de millones de dólares. De cada 5 mil moléculas investigadas, sólo 5 llegan a probarse en seres humanos y apenas una se comercializa en el mercado como un nuevo medicamento. La historia de la innovación suele recoger los avances exitosos, pero los tropiezos, que son mucho más comunes, también forman parte de esa historia.

Ni los medicamentos ni los avances en materia de salud que se han alcanzado gracias a ellos pueden darse por sentados. Pese a las altas tasas de cobertura alcanzadas, los logros de la vacunación se ven puestos en entredicho por el avance de grupos antivacunas. La covid-19 nos recuerda que la próxima gran pandemia puede estar a la vuelta de la esquina, y nos exige prepararnos. La resistencia antimicrobiana amenaza con borrar buena parte de las conquistas logradas con los antibióticos. El relajamiento de las medidas cotidianas para detener su transmisión, una consecuencia inesperada del éxito en el combate contra el VIH/Sida, podría minar los esfuerzos para contener la epidemia. Sin esfuerzos de prevención adecuados, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes seguirán representando una carga pesada para los sistemas de salud. El cáncer es un capítulo abierto de la medicina, y su curación uno de los anhelos más preciados y elusivos.



En ese sentido, la historia de la innovación está inconclusa. Hacerle frente a estos y otros problemas de salud requiere mantener los esfuerzos para investigar y producir nuevas alternativas terapéuticas, así como para ponerlas al alcance de quienes las necesitan. La pandemia de covid-19 ha sido una prueba de fuego para la industria biofarmacéutica, que, a una velocidad nunca vista, ha investigado y desarrollado centenares de potenciales armas contra la pandemia, y trabaja para satisfacer la muy vasta demanda de vacunas. También ha sido una prueba para las autoridades sanitarias de todo el mundo, que han debido ampliar sus capacidades de atención hospitalaria y poner en marcha campañas de vacunación a una escala inédita. El exitoso ecosistema de cooperación que se ha puesto en marcha en esta crisis sanitaria nos recuerda que el trabajo conjunto de sector público, academia, sector privado, organizaciones de la sociedad civil y organismos internacionales es la manera de encarar los grandes retos de salud del siglo XXI. Lo hemos dicho antes, y hoy lo refrendamos: cuando se trata de salud, todos somos corresponsables.

La conciencia de los desafíos no debe llevar a soslayar los avances. El mundo que conocemos, hay que decirlo de nuevo, no existiría sin ellos. El mundo del mañana dependerá también de los avances que logremos hoy. Celebrar el pasado, el presente y el futuro de la innovación es el motivo de este libro.



CRISTÓBAL THOMPSON,
Director ejecutivo
de la AMIIF





VACUNAS

Prevenir enfermedades para salvar vidas



millones de muertes
se evitan cada
año en el mundo
gracias a las
vacunas.

1930-1950 El 80% de la población mexicana es inmunizada contra la viruela.

1951

Se empieza a producir en México la vacuna BCG contra la tuberculosis.

1951

La viruela es erradicada en México.

1954

Se produce en México la vacuna DTP (difteria, tétanos y tos ferina).

Cuándo eliminamos...

EL CAMINO RECORRIDO

Sabemos, por los restos de pústulas encontrados en la momia del faraón Ramsés V, que la viruela afectaba a los seres humanos al menos desde los tiempos del antiguo Egipto. A lo largo de los siglos se dispersó por el mundo. Llegó a América con la Conquista y en las décadas subsecuentes provocó la muerte de al menos ocho millones de personas en lo que hoy es México. Aún en 1930 era la quinta causa de muerte en el país.

La viruela es una enfermedad que se contagia por las gotas de saliva, por las sábanas o por la ropa. Los primeros síntomas aparecen entre diez y catorce días después del contagio, e incluyen fiebre, diarrea, sangrado y vómito. Son características las pústulas que cubren el cuerpo, empezando por la cara y las manos y avanzando por los brazos hacia el tronco. Estas ampollas terminan formando costras que, al caer, dejan cicatrices profundas. En algunos casos, la viruela puede ocasionar ceguera. En promedio, 3 de cada 10 personas que la contraen mueren. No existe una cura para la viruela, por lo que su tratamiento se centra en el alivio de los síntomas.¹²

Sin embargo, a lo largo de los siglos se buscaron técnicas para atemperar la ferocidad del virus. La más antigua de ellas fue la variolización, práctica que consistía en introducir en el cuerpo de una persona sana –por medio de la inhalación o el contacto con una herida abierta– el contenido seco de las pústulas de una persona enferma. Esto resultaba, por lo general, en una infección leve, tras la cual el individuo inoculado quedaba a salvo del riesgo de contagiarse de la enfermedad.

Aunque entrañaba riesgos, como la transmisión de enfermedades como la sífilis y, en un 2% de los casos, la muerte, la variolización se adoptó en distintas partes del mundo, desde China e India hasta Asia central y África, para llegar a Inglaterra en el siglo XVIII. Fue ahí donde Edward Jenner hizo el descubrimiento que lo haría pasar a la historia.⁵



Jenner había observado que, durante las epidemias de viruela, las mujeres que se dedicaban a ordeñar a las vacas, y se exponían por ello a la viruela bovina, no se enfermaban. Inspirándose en la técnica de la variolización, en 1796 Jenner inoculó a un niño sano con linfa proveniente de lesiones de una mujer infectada con viruela bovina, a través de una incisión en el brazo. Tiempo después constató que, ante un nuevo brote de viruela, el niño era inmune a la enfermedad, como resultado de la inoculación. La técnica, que Jenner bautizó como vacunación, se conoció rápidamente en otros puntos de Europa.

La viruela (erradicada)

1951



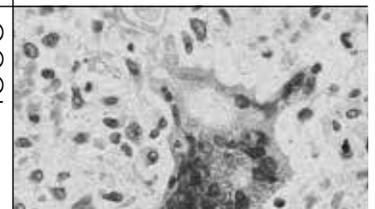
La poliomielitis

1990



El sarampión

1996



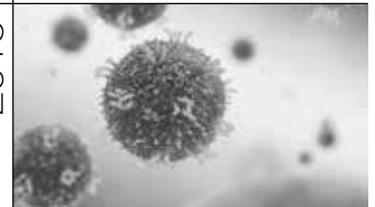
El tétanos neonatal

2010



La rubéola

2015



1963 Se instituye la vacunación obligatoria contra la poliomielitis.

1955 México es el tercer país en usar la vacuna Salk contra la poliomielitis.

1960 La vacuna Sabin, más efectiva que la Salk, se empieza a aplicar en México.

1970 Se administra la vacuna contra el sarampión en el país.

1990 Se reporta el último caso de poliomielitis en México.

En 1803, el rey Carlos IV de España encomendó al doctor Francisco Xavier de Balmis poner en marcha una campaña masiva de vacunación en América, con la técnica de inoculación descrita por Jenner. Balmis pasó por Puerto Rico y Venezuela antes de llegar a Yucatán en 1804. Su expedición diseminó la práctica de la vacunación por Oaxaca, Querétaro, Guanajuato y Guadalajara, para luego dirigirse a las Filipinas. Durante el siglo XIX, sucesivas campañas de inmunización recorrieron el territorio nacional. En 1868 el doctor Bustamante trajo de Francia el virus de la vaccinia (genéticamente cercano al de la viruela bovina), gracias al cual era posible desarrollar una vacuna que evitaba la técnica de brazo a brazo.

En los últimos años del régimen de Porfirio Díaz, la vacunación contra la viruela ya era obligatoria; este esfuerzo se interrumpió con la Revolución y sería retomado en 1926 con un decreto del presidente Calles. Entre 1930 y 1950, se administraron más de 14 millones de vacunas y se inmunizó a alrededor del 80% de la población. Y en 1952, durante su último informe de gobierno, el presidente Miguel Alemán anunciaba que la viruela había sido “dominada en su aspecto epidémico, como lo comprueba el hecho de que hace dieciséis meses no se presenta ningún caso en nuestro país”.⁴

A la mitad del siglo XX, México se convirtió en el primer país de Latinoamérica en erradicar la enfermedad, una meta que en 1980 sería alcanzada a nivel mundial. Fue el primer gran éxito de las vacunas, pero no el último. Las vacunas no han dejado de transformar el panorama epidemiológico en el mundo y en México.

90

por ciento es la efectividad de la vacuna Salk contra la poliomielitis paralítica.

En las primeras décadas del siglo XX, “un terror estacional” llegaba a las ciudades en verano: era la poliomielitis, cuya frecuencia aumentaba en los meses cálidos. En los años 40 y 50, México y otros países sufrieron epidemias que dejaban tras de sí fallecimientos y secuelas permanentes.^{5 6}

La poliomielitis es una enfermedad causada por tres distintos tipos de poliovirus, que se contagia por el contacto con personas infectadas, por secreciones nasales y orales o por el contacto con materia fecal. En su variante más común produce molestias menores, tales como dolor de garganta, vómitos y fatiga. La variante paralítica, menos frecuente (aparece en menos del 1% de los casos), tiene complicaciones más severas, como la pérdida de reflejos, dolores musculares y parálisis flácida. Entre un 5% y un 10% de las personas enfermas con esta variante mueren cuando la parálisis involucra el sistema respiratorio. Si bien el resto de los pacientes recobra algún grado de movilidad tras la infección, dos terceras partes vivirán el resto de su vida con algún grado de discapacidad o pérdida de movilidad. Algunos desarrollan, incluso décadas después de la infección inicial, el síndrome postpoliomielítico, en el cual se acentúa la atrofia de los músculos que se vieron afectados por la infección.^{7 8}

La primera vacuna contra la poliomielitis fue desarrollada en Estados Unidos por Jonas Salk, investigador de la escuela de medicina de la universidad de Pittsburgh. Salk desarrolló una técnica para cultivar grandes cantidades de los tres tipos de poliovirus en cultivos de células de riñón de mono, que luego eran inactivados con formaldehído; Salk había ya mostrado en una vacuna contra la influenza que estos virus muertos desataban una reacción inmune sin provocar una infección.

La vacuna se probó en monos desde 1952, y en 1954 arrancó un gran estudio clínico que abarcó a más de 2 millones de niños en Estados Unidos. Para 1955, se reportaba que la vacuna era segura y tenía una efectividad del 90% en la protección contra la poliomielitis paralítica. México fue el tercer país, después de E.U. y Canadá, en usarla. A las pocas semanas de este anuncio, una delegación de la Industria Nacional Químico Farmacéutica, primera empresa de participación estatal dedicada a la fabricación de medicamentos, se reunió con el propio Salk. En ese encuentro se sentaron las bases para la producción masiva de la vacuna en México.^{9 10}

En México, la vacuna de Salk se utilizó desde 1955. Desde esa fecha y hasta 1959 se hizo un esfuerzo por adquirir millones de dosis de la misma, con las cuales se puso en marcha un programa nacional de inmunización gracias al cual se observó una disminución del 66% en el número de casos para todo el país con respecto a 1955.¹¹



1961

Se crea el Programa Nacional de Vacunación.

95.3

por ciento de los niños enfermaba de sarampión antes de los 14 años de edad.

Al mismo tiempo que Salk, Albert Sabin desarrolló una vacuna con un virus vivo atenuado, que al ser oral podía ser administrada por cualquier persona, aun si no tenía entrenamiento médico. Dado el éxito del que gozaba la vacuna de Salk, la de Sabin no se adoptó de inmediato en Estados Unidos. En 1957, el médico pudo convencer al ministerio de salud de la Unión Soviética para desarrollar estudios clínicos en aquel país. Sabin también estuvo en México, donde realizó estudios sobre la efectividad de su vacuna. También supervisó la fabricación de la vacuna, desde 1960, en el Instituto Nacional de Virología. Un decreto presidencial de 1963 instituyó aplicaciones obligatorias de esta vacuna en el nacimiento, a los 4 meses y a los 8 meses.^{12 13}



El sarampión fue una de las principales causas de enfermedad y muerte en México hasta bien entrado el siglo XX. Entre 1941 y 1971, se registraban epidemias bianuales, en los meses de invierno y primavera. Era una enfermedad común: el 45.5% de los niños enfermaban antes de los dos años de edad, 71.5% de los cuatro, y 95.3% de los 14 años; eran escasas las personas que llegaban a la edad adulta sin haber padecido la enfermedad en algún momento de su vida.^{14 15 16}

2008 Zur Hausen recibe el Nobel de medicina por establecer la causa viral del cáncer cérvico uterino.

1996

En México se registra el último caso endémico de sarampión.

2002

Inicia en el país la vacunación contra la influenza.

2012

México empieza a aplicar la vacuna contra el virus del papiloma humano.

2013

El cuadro básico de vacunación ya incluye la inmunización contra la hepatitis A.

En 1973, una persona recibía 5 vacunas que la protegían contra 7 enfermedades. Hoy, en sus primeros once años de vida recibe 16 vacunas y refuerzos que la protegen contra 14 enfermedades.

El sarampión se transmite por vía aérea, a través de la tos o el estornudo de una persona enferma; puede sobrevivir varias horas en las superficies donde aterriza. El 90% de las personas susceptibles que se exponen al virus son contagiadas. La enfermedad se desarrolla a lo largo de tres o cuatro semanas. Los primeros síntomas son fiebre baja, tos y conjuntivitis. En su fase aguda se presentan fiebres altas y aparecen en el cuerpo manchas rojas, que se extienden desde el rostro hacia los brazos y el tronco. Se trata de una enfermedad seria, cuyas complicaciones pueden afectar especialmente a niños menores de cinco años y a adultos mayores de 30 que no han sido vacunados. 1 de cada 20 niños enfermos de sarampión puede también desarrollar neumonía, que es la causa de muerte más común relacionada con la enfermedad. Uno de cada mil niños con sarampión corre el riesgo de padecer encefalitis, que puede ocasionar sordera o discapacidad intelectual. Entre 1 y 3 de cada 1000 niños infectados muere a causa de estas complicaciones neurológicas o respiratorias.^{17 18}

En 1954, Thomas Peebles logró aislar el virus del sarampión de una muestra de sangre extraída de un joven llamado David Edmonston. A partir de esta cepa, que lleva el nombre del joven, se desarrollaron múltiples vacunas en los años siguientes. La primera licencia se otorgó en 1963, para una vacuna desarrollada por Enders a partir de la cepa Edmonston B. En los siguientes años se administraron 19 millones de dosis de esta vacuna, que fue sustituida por una versión más atenuada en 1968.

En México, la cepa Schwarz se utilizó a partir de 1970, y en 1978 sería sustituida por la Edmonston-Zagreb, que se producirá en los laboratorios del Instituto Nacional de Virología. En los años 80, investigadores clínicos desarrollaron, de la mano de Albert Sabin, un método de aplicación de la vacuna por aerosol, que demostró una efectividad similar a la de la vacuna inyectable.¹⁹

Otras vacunas se introdujeron para su uso en México en las décadas de los 50 y 60. Es el caso de la vacuna triple contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP), que en Estados Unidos se empezó a utilizar en 1948 y sería producida en México desde 1954. También el de la vacuna de bacilo de Calmette y Guérin (BCG), que proporciona inmunidad contra la tuberculosis: en 1941 el Comité Nacional de Lucha contra la Tuberculosis decidió estudiar la conveniencia de introducir el BCG a México (su uso en otros países es anterior: ya en 1928 la Liga de las Naciones recomendaba adoptarlo), y en 1950 se echó a andar un laboratorio especializado en su producción –para la cual se utilizó una cepa traída del laboratorio Pasteur– y en el monitoreo de sus efectos. En 1971, ante las dudas sobre la inocuidad de la formulación de la vacuna hasta entonces empleada, empezó a usarse una nueva versión con menos riesgos.²⁰

En 1973 se puso en marcha el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) para organizar la vacunación masiva en el territorio del país. El programa contemplaba la aplicación simultánea de cinco vacunas: BCG, antipoliomielitis, DPT, antisarampión y toxoide tetánico. Para acompañar este esfuerzo permanente se realizarían fases intensivas de una semana, cuando la situación epidemiológica lo requiriera. El programa ponía un énfasis especial en la protección de los menores de entre seis meses y cuatro años de edad. El PNI se adelantó en un año al Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) de la OMS. En 1979 se creó la Cartilla Nacional de Vacunación, que tenía como propósito llevar un registro de las vacunas aplicadas a los niños menores de cinco años.

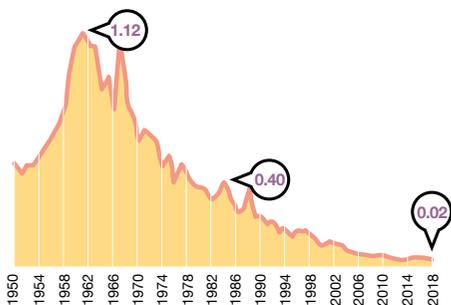
En 1986, la Organización Panamericana de la Salud hizo un exhorto para erradicar al virus causante de la polio de la región de las Américas, en respuesta al cual se establecieron los Días Nacionales de Vacunación Antipoliomielítica, que hicieron posible que la vacuna llegara incluso a las localidades más aisladas. El último caso de poliomielitis en México se registró en 1990, y para 1994 la OPS declaró la enfermedad erradicada en el continente americano. En 1990, México pasó a formar parte del reducido grupo de siete países autosuficientes en la producción de las vacunas del PAI. En 1991 se registró el último caso de difteria.^{21 22 23}

Entre 1989 y 1990, una epidemia de sarampión atacó el continente americano. En México se registraron 89,163 casos y 8,150 muertes, sobre todo entre niños menores de cinco años que vivían en zonas rurales y suburbanas y no habían sido vacunados. La primera Encuesta Nacional de Cobertura de Vacunación, realizada en 1990, mostró que solo el 46% de los niños de 1 a 4 años de edad había recibido un esquema de vacunación completo.²⁴

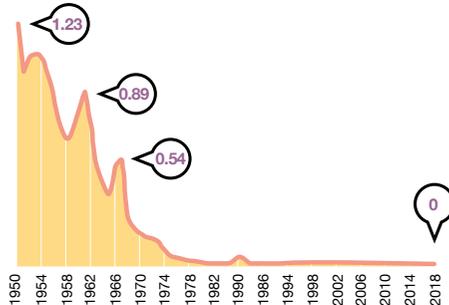
La morbilidad de algunas enfermedades prevenibles por vacunación en México bajó de 1950 hasta hoy.

Cifras en miles

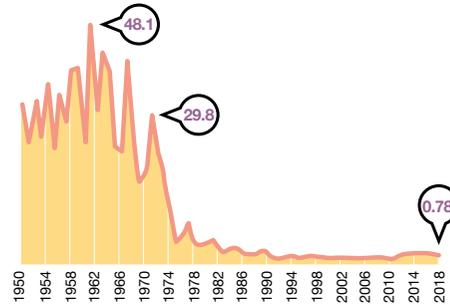
Tétanos



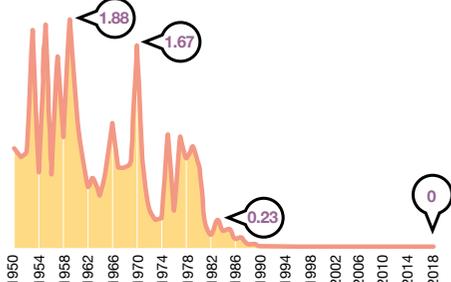
Difteria



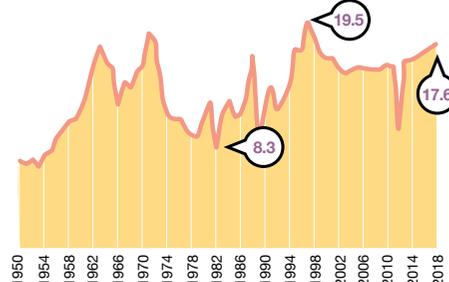
Tosferina



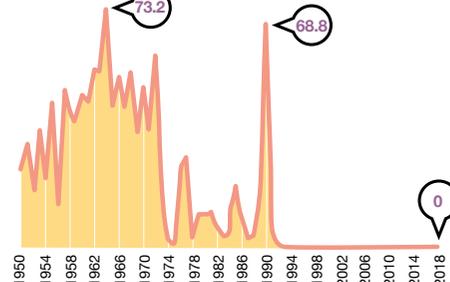
Poliomelitis



Tuberculosis



Sarampión



Fuente: Anuarios de morbilidad, Secretaría de Salud.

Como respuesta a esta crisis, en enero de 1991 se estableció el Consejo Nacional de Vacunación, con el objetivo de coordinar y promover las acciones de las instituciones de salud públicas y privadas para controlar y eliminar las enfermedades transmisibles, por medio del Programa Nacional de Vacunación. Un objetivo inmediato fue la eliminación del sarampión. El último caso endémico de la enfermedad en México se registró en 1996.²⁵

Bajo este esquema institucional, aún vigente, el cuadro de vacunación no ha dejado de ampliarse, incorporando nuevas dosis, formulaciones de vacunas ya conocidas y otras desarrolladas en tiempos más recientes: así, se han incluido las vacunas contra la rubéola y parotiditis (1998), hepatitis B y *Haemophilus Influenzae B* (1999), influenza estacional (2004), infecciones neumocócicas invasivas y rotavirus (2008) y hepatitis A (2013). Hoy, en sus primeros once años de vida una persona recibe 16 vacunas que protegen contra 14 enfermedades.²⁶

La vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) se introdujo al cuadro de vacunación en 2012 y se aplica a las niñas de once años de edad. Existen más de 100 tipos del virus, que es extremadamente común y se transmite por vía sexual; los hombres y las mujeres tienen un 80% de probabilidad de contraerlo en algún punto de su vida. El virus del papiloma humano (VPH) causa casi todos los cánceres cervicales y algunos cánceres de vagina, vulva, pene, ano y orofaringe. De hecho, la infección con VPH es la causa del 5% de todos los casos de cáncer en mujeres, incluyendo cáncer del cuello del útero, vaginal, vulval, anal y orofaríngeo. En 2018, la infección con VPH fue en México la tercera causa de cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres. La detección del cáncer cérvico uterino y la vacuna contra el VPH pueden prevenir muchos de estos tipos de cáncer.^{27 28 29}

300

mil casos de cáncer cérvico uterino son prevenidos cada año en el mundo por la vacuna contra el VPH.

Para entender el origen de esta vacuna hay que volver a la primera mitad del siglo XX, cuando se demostró que algunos virus causaban ciertos tipos de cáncer. La primera evidencia de esto se encontró en animales, y fue a partir de estas observaciones que se empezó a explorar si el mecanismo se replicaba en los seres humanos.³⁰

2019

En tres países africanos se pone en marcha un programa piloto para la aplicación de una vacuna contra la malaria.

Esta hipótesis se confirmó en 1965, cuando Tony Epstein e Yvonne Barr descubrieron el virus que lleva su nombre (el Epstein-Barr), y que poco después fue identificado como causa del linfoma de Burkitt, un tipo de cáncer que afecta la médula ósea, la sangre y el sistema nervioso central. Por su parte, Blumberg y sus colegas descubrieron en 1975 el nexo entre la infección crónica con el virus de la hepatitis B y el carcinoma hepatocelular, que daría pie al desarrollo de la vacuna contra la hepatitis B. En 1983 y 1984 Harald Zur Hausen demostró que los virus del papiloma humano tipo 16 y 18 causaban el cáncer cérvicouterino en humanos. Este descubrimiento lo haría merecedor del premio Nobel de medicina en 2008.

El hallazgo permitió desarrollar una vacuna. Los primeros intentos los hizo Ian Frazer en los años 90. Aunque no fueron exitosos, sirvieron de inspiración para Douglas Lowy y John Schiller, quienes consiguieron desarrollar una vacuna que protege contra cuatro tipos de VPH (6, 11, 16 y 18). La FDA autorizó esta vacuna en 2006 en Estados Unidos, luego de que las pruebas clínicas demostraran que prevenía entre el 90% y el 100% de las infecciones de VPH 16 y 18. Esta vacuna, junto con una formulación que protege solo contra los tipos 16 y 18, son usadas en México.^{31 32}

Un estudio realizado en Australia, que fue uno de los primeros países en adoptar el uso de la vacuna, mostró que a cinco años de su introducción, la proporción de mujeres menores de 21 años que eran diagnosticadas con lesiones que pueden evolucionar hacia cáncer cayó en un 93%. En 2012, se estimaba que el uso de estas vacunas prevenía más de 300,000 casos de cáncer cérvicouterino cada año a nivel mundial. En México, se estima que hay 13,960 casos de cáncer del cuello del útero cada año, los cuales podrían evitarse gracias a la vacuna contra el VPH.^{33 34}

350

mil millones de dólares:
costos por enfermedad
evitados de 2001 a
2020 gracias a un
cuadro de diez vacunas.

EL FUTURO DE LA INNOVACIÓN

Las vacunas son una de las mayores historias de éxito de la medicina y han transformado de manera contundente el panorama de la salud a nivel global. La OMS estima que entre 2 y 3 millones de muertes se evitan cada año gracias a ellas en el mundo. A nivel global se salvan 178.28 millones de años de vida anuales y 43.57 millones de AVAD (Años de vida ajustados por discapacidad, una medida que expresa el tiempo que una persona vive con discapacidad) anuales como consecuencia de la erradicación y el control de la viruela, la polio, el sarampión y el tétanos. Un estudio realizado en 73 países estimó que la aplicación de un cuadro de diez vacunas de 2001 a 2020 habrá evitado alrededor de 350 mil millones de dólares en costos de enfermedad.^{35 36 37}

La esperanza de vida a nivel mundial pasó de 45.7 años en 1950 a 71.7 años en el presente; en México, pasó de 47.3 a 75.1. Las vacunas, al prevenir enfermedades que afectaban sobre todo a niños y frenar la expansión de epidemias devastadoras, han sido decisivas para este incremento.³⁸

Un balance del impacto que ha tenido la vacunación masiva en nuestro país a lo largo de 70 años de historia será por fuerza incompleto, pero hay hitos indudables. En 1950 la tos ferina, el sarampión y la viruela se encontraban entre las 13 primeras causas de muerte en niños, y aun en 1990 las dos primeras ocupaban posiciones importantes. Hoy ninguna enfermedad prevenible por vacunación se encuentra entre las principales causas de muerte en México. Entre 1950 y el presente, la tasa de mortalidad infantil pasó de 129.8 muertes por cada 1000

nacimientos a 13.13 por cada 1000 nacimientos. Entre 1990 y 2010, luego de la puesta en marcha del Sistema Nacional de Vacunación, la mortalidad infantil bajó de 47.1 muertes por 1000 nacimientos a 16.8 por cada 1000. Las vacunas, nuevamente, han sido una pieza fundamental en este éxito.³⁹

70

por ciento es la reducción de las muertes por meningitis en menores de 5 años desde 1990, gracias a las vacunas.

La introducción de las vacunas contra la *Haemophilus influenzae B* y las infecciones neumocócicas contribuyó a una reducción de 70% en las muertes por meningitis en menores de 5 años desde 1990, y la incorporación de las vacunas contra la influenza, rotavirus e infecciones neumocócicas previno un estimado de 1,177 muertes por infecciones diarreicas agudas y 1,262 muertes por infecciones respiratorias agudas cada año en menores de cinco años entre 2008 y 2010. Esto representa una reducción de 34% en las muertes por esas causas en el periodo 2001-2003, previo a la introducción de dichas vacunas. De hecho, se estima que la inoculación contra el rotavirus, principal causa de diarrea severa, ha ayudado a reducir la mortalidad por diarrea en un 35%.^{40 41}

Aun frente a esta lista de éxitos, el esquema de vacunación de México enfrenta retos y carencias. Un reporte de 2018 señala varios de ellos. En primer lugar, México se ha retrasado en la adopción de nuevas vacunas: mientras el promedio de vacunas obligatorias en los países latinoamericanos es de 17, México cuenta con 16; Colombia tiene 22 y Brasil, 28. En segundo lugar, señala que el nivel de cobertura alcanzado por las distintas instituciones de salud y en las diferentes regiones del país es desigual. Y finalmente, destaca que a causa de los rezagos en el monitoreo del PNV y de la ausencia de un sistema de información sobre inmunizaciones, las tasas de cobertura reportadas son artificiales. Un estudio de 2018 documentó el deterioro del PROVAC, un sistema computarizado de registros de vacunación, que comenzó a funcionar en 1991 y fue descontinuado debido a la falta de fondos y a las discrepancias encontradas en distintos registros. Una investigación realizada en 2019 confirmó los temores de una sobreestimación de las coberturas de vacunación.^{42 43 44}

El sistema de vacunación en México tiene, pues, claras áreas de oportunidad. Pero no son estos los únicos retos que enfrenta. La renuencia de ciertos grupos a vacunarse a pesar de la disponibilidad de vacunas, según la OMS, amenaza con revertir los avances logrados en la lucha contra enfermedades prevenibles por vacunación. Y si bien los llamados movimientos antivacunas no tienen en México la fuerza que tienen en otros países, las tasas de vacunación insuficientes en algunas regiones del país las pueden convertir en un caldo de cultivo para nuevos brotes de enfermedades que se consideran ya controladas.^{45 46}

La vacunación a lo largo de la vida será cada vez más frecuente, como un medio para fomentar un envejecimiento saludable.

264

vacunas nuevas en desarrollo por la industria farmacéutica.

Sin embargo, los esfuerzos de innovación en este campo no se han detenido. En 2017 había en Estados Unidos 264 vacunas en distintas fases de estudios clínicos o en espera de revisión por la FDA. Algunas de estas vacunas –137 del total– buscan ampliar la protección contra enfermedades infecciosas de difícil tratamiento, como VIH, chikungunya, distintas cepas de influenza, herpes zoster, estreptococos del grupo B, norovirus, Staphylococcus aureus, zika y ébola.

A finales de 2019, estaba en marcha en tres países africanos –Kenya, Ghana y Malawi– un programa piloto para la aplicación de una vacuna contra la malaria que en fases clínicas sirvió para prevenir 4 de cada 10 casos de la enfermedad. (En 2019, en México, hubo 609 casos de malaria.) En el mismo año se aprobó en Estados Unidos una vacuna contra el dengue, aunque solo puede aplicarse a personas que ya han padecido la enfermedad anteriormente. (En 2019, en México se registraron 41,505 casos de dengue.)^{47 48 49 50}

Por otra parte, los avances en genómica han abierto una importante área de investigación en torno a vacunas terapéuticas para enfermedades y condiciones no infecciosas, como algunos tipos de cáncer. Esta clase de vacunas estimulan la capacidad del sistema inmune para identificar y destruir los antígenos presentes en células cancerosas, con lo cual puede detener el avance de los tumores e impedir que se propaguen a otras partes del cuerpo. La inmunoterapia, como también es conocida, se investiga actualmente para el tratamiento de cáncer de vejiga, cerebro, seno, riñón y leucemia, entre otros. La inmunoterapia dirigida contra la proteína PD-L1 se ha aprobado como tratamiento de primera línea, como monoterapia o terapia combinada, contra cáncer de pulmón de células no pequeñas y contra cáncer de mama.^{51 52}



También se encuentra en desarrollo una vacuna terapéutica para la enfermedad de Alzheimer, la cual busca generar anticuerpos que ataquen las proteínas beta amiloides. En el Alzheimer, estas proteínas se acumulan en placas en las sinapsis neuronales, bloqueando la transmisión de señales eléctricas entre las neuronas. Los resultados de un estudio en fase IIa, dados a conocer en enero de 2019, arrojaron que la vacuna es tolerada y que ha provocado una respuesta inmune en el 96% de los casos, aunque el número de participantes es aún pequeño para sacar conclusiones sobre su efectividad.⁵³

Las vacunas han estado, hasta ahora, dirigidas sobre todo a niños y adolescentes, como una medida de prevención contra enfermedades que históricamente se han cebado en ellos. Pero las enfermedades infecciosas no atacan solamente a los niños. La población de adultos mayores, con sistemas inmunes más débiles, es susceptible a las enfermedades infecciosas. En México, las infecciones respiratorias representan el 3.7% de las muertes en mayores de 65 años y el 1.6% de los AVISA perdidos en hombres y mujeres entre los 50 y 69 años. Por ello, conforme la innovación lleva al desarrollo de nuevas vacunas preventivas, la vacunación a lo largo de la vida será cada vez más frecuente, como un medio para fomentar un envejecimiento saludable. Esto probablemente incluirá a las vacunas terapéuticas como una opción de tratamiento para algunas de las enfermedades crónicas que mayor peso tienen en la actualidad.⁵⁴

Puede decirse, entonces, que el camino de las vacunas no está cerca de terminar. Por el contrario, aún se alargará por mucho tiempo, llegando a áreas que no podemos imaginar aún.

Expansión de la capacidad de desarrollo de vacunas en la región central de América Latina

INTRODUCCIÓN

Cuando pensamos en las áreas del mundo más vulnerables a las enfermedades infecciosas y tropicales, suelen venir a la mente las naciones de África subsahariana. Entre 2013 y 2016 el virus del ébola diezmó los países de Guinea, Liberia y Sierra Leona en África Occidental, y en 2019 resurgió en la región oriental de la República Democrática del Congo (RDC). La RDC también sufrió epidemias devastadoras de sarampión y cólera en 2019. Al mismo tiempo, las enfermedades tropicales desatendidas (ETD) se han extendido en Sudán del Sur, Somalia y otros países de África Oriental.

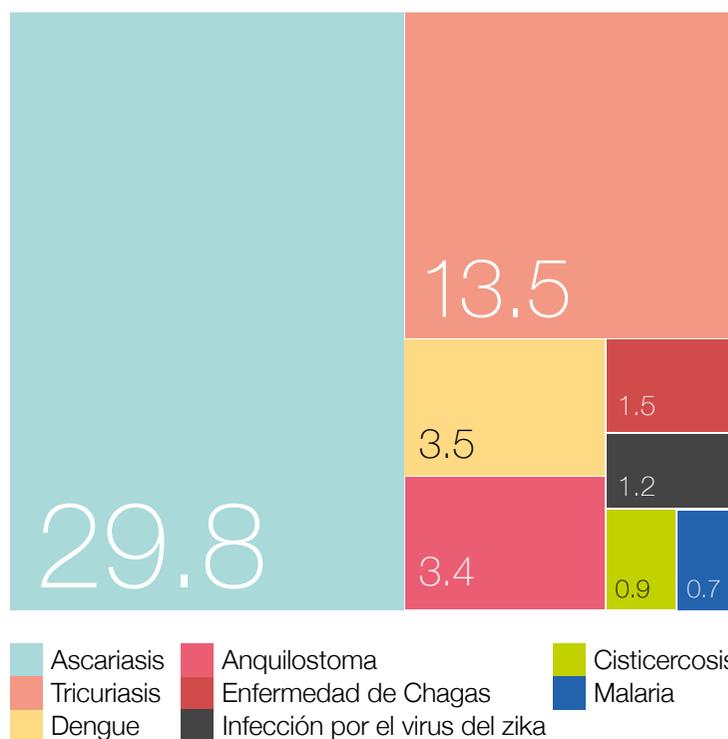
Las determinantes sociales modernas, en particular la guerra y la inestabilidad política, son grandes impulsores del aumento de las ETD en África. Sin embargo, ahora hay evidencia creciente de que similares determinantes sociales y físicas están alimentando el surgimiento o el retorno de las ETD en otros focos clave alrededor del mundo¹. Entre estas áreas frágiles se encuentra la región central de América Latina, que incluye los países mesoamericanos de México a Panamá, al igual que Colombia y Venezuela².

ZONAS PROBLEMÁTICAS DE LA REGIÓN CENTRAL DE AMÉRICA LATINA

La Tabla 1 muestra una evaluación reciente de la carga de las ETD en la región central de América Latina. Las infecciones por helmintos y las enfermedades transmitidas por vectores dominan el paisaje de las ETD. Entre las primeras, las infecciones intestinales nematoides y la cisticercosis se encuentran ampliamente extendidas, mientras que el dengue es la principal enfermedad transmitida por vectores, junto con la enfermedad de Chagas y la malaria².

Un punto importante sobre las ETD que afectan a la región central de América Latina es que en varios lugares la prevalencia o incidencia de estas enfermedades va en aumento. Este es un dato sorprendente, ya que en las dos últimas décadas ha habido un descenso pronunciado de estas condiciones y de otras enfermedades infecciosas y enfermedades prevenibles mediante la vacunación² a lo largo de la mayor parte del hemisferio occidental. Sin embargo, como es el caso en África subsahariana, hay regiones donde una acentuada inestabilidad política se combina con otras determinantes, incluyendo el cambio climático y los desplazamientos internos de población, para producir aumentos agudos en los índices de enfermedad.

TABLA 1 Enfermedad y su prevalencia o incidencia aproximada en 2017, en millones.



Hay dos zonas en particular que sobresalen. En primer lugar está Venezuela, donde el colapso socioeconómico y la corrupción política, aunados a sequías sin precedentes y otros factores como el crecimiento de la práctica de la minería ilegal, desplazamientos internos y emigración masiva hacia Brasil, Colombia y Ecuador, han causado un aumento drástico en enfermedades transmitidas por vectores y enfermedades prevenibles por vacunas²⁻⁴. Las poblaciones indígenas se encuentran en situaciones especialmente vulnerables; un gran número ha sucumbido a estos padecimientos⁵. De manera similar, en el "Triángulo Norte" formado por El Salvador, Honduras y Guatemala, el aumento de la violencia vinculada al narcotráfico y las pandillas transnacionales ha propiciado un colapso económico, exacerbado aún más por sequías prolongadas, creando un llamado "corredor seco" de agricultura colapsada e inseguridad alimentaria². Estos factores también han confluído para promover el aumento de enfermedades desatendidas transmitidas por vectores y enfermedades prevenibles mediante la vacunación, al igual que la aparición misteriosa de insuficiencia renal aguda y crónica, un padecimiento llamada nefropatía mesoamericana².



MARIA ELENA BOTTAZZI ^{1,2}



PETER J. HOTEZ ^{1,2,3,4}



MIGUEL BETANCOURT ⁵



ROBERTO TAPIA CONYER ⁵

1 Texas Children's Hospital Center for Vaccine Development, Departamento de Pediatría y Departamento de Microbiología y Virología Molecular, National School of Tropical Medicine, Baylor College of Medicine, Houston TX, EEUU. **2** Departamento de Biología, Baylor University, Waco TX, EEUU. **3** Hagler Institute for Advanced Study en Texas A&M University, College Station TX, EEUU. **4** James A Baker III Institute of Public Policy, Rice University, Houston TX, EEUU. **5** Fundación Carlos Slim, Ciudad de México.

UN LLAMADO AL DESARROLLO DE NUEVAS VACUNAS

Más allá de las soluciones diplomáticas requeridas para atenuar el conflicto y restaurar los sistemas de salud, para poder combatir efectivamente el aumento de las ETD en la región central de América Latina necesitaremos también nuevas herramientas de control, incluyendo nuevas vacunas. Nos encontramos, sin embargo, lejos de tener nuevas vacunas en mano para las principales condiciones desatendidas de esta región, ya sea porque la ciencia no ha avanzado lo necesario o por barreras sociopolíticas (o una combinación de ambas). Ha habido, no obstante, cierta promesa en apuntar hacia algunas de estas enfermedades. En particular, una vacuna veterinaria para la cisticercosis porcina (teniasis) fue desarrollada por una compañía farmacéutica hindú y avanza en el proceso de registro en algunos países africanos y asiáticos ⁶. Hay evidencia adicional de que estrategias de control con vacunas para la teniasis funcionarían en Perú y presumiblemente en otros lugares ⁷. Asimismo, la primera vacuna para la infección del dengue en humanos se autorizó en México en el 2015 y después en otros países latinoamericanos y en los Estados Unidos, con la espera de que otras vacunas para el dengue estén disponibles en los siguientes años ⁸. ¿Pero dónde están las nuevas vacunas para las ETD, especialmente para las dos áreas más vulnerables de la región central de América Latina?

Resumimos en un artículo reciente los desafíos formidables para el desarrollo de vacunas para las ETD, que son las enfermedades de los más pobres ⁹. Además de los obstáculos científicos, que incluyen minar largos y complejos genomas de parásitos para seguir estrategias de vacunología inversa, una barrera fundamental es la ausencia de planes de incentivos financieros efectivos. Casi por definición, las ETD representan enfermedades de poblaciones vulnerables y empobrecidas. Por lo tanto, fuera del dengue y quizá la malaria, que son enfermedades mundiales con potencial de mercado en economías robustas de ingresos medios, aún existe la necesidad de inversión adicional para generar vacunas para las ETD. Incluso el desarrollo de mecanismos financieros de incitación, como los compromisos anticipados de mercado (AMCs por sus siglas en inglés) y los comprobantes de revisión prioritaria (PRVs por sus siglas en inglés), que fueron reconocidos con el premio Nobel en Economía en el 2019, no han sido lo suficientemente atractivos para incentivar a las multinacionales a expandir su inversión hacia al área de las ETD. Además, los mecanismos de incentivos, en los cuales se proporcionan fondos por adelantado por medio de subvenciones a pequeñas empresas de biotecnología, instituciones académicas, o asociaciones no lucrativas para el desarrollo de productos, han sido inconsistentes ⁹.

A pesar de estos obstáculos, algunas vacunas humanas para las ETD logran avanzar. Un desarrollo prometedor es una nueva vacuna recombinante terapéutica para la enfermedad de Chagas, emprendida por medio de un consorcio de instituciones académicas en Texas y México en colaboración con la Fundación Carlos Slim ^{10,11}. Mediante pruebas preclínicas y una producción piloto a escala, un prototipo de vacuna se ha desarrollado y avanza hacia la clínica ¹¹. El proyecto, sin embargo, también ha expuesto algunas fallas importantes en la infraestructura de vacunas para la región central de América Latina. Hay apenas instalaciones mínimas para la producción de biológicos recombinantes como vacunas bajo las buenas prácticas de fabricación actuales, o para llevar a cabo estudios de formulación. De manera similar, existe la necesidad urgente de expandir la capacidad en ciencias de la regulación de la región para evaluar la tramitación compleja y para las primeras pruebas en seres humanos de estos biológicos. También existen dudas sobre la capacidad de llevar a cabo ensayos clínicos para los primeros ensayos humanos de biológicos. Un problema más es el creciente movimiento anticencia y antivacunas en la región ¹².

Por todas estas razones existe una considerable brecha de innovación para la producción de vacunas para las ETD, en particular para las ETD de importancia regional (incluyendo la vacuna terapéutica para la enfermedad de Chagas en la región central de América Latina), pero no necesariamente de importancia mundial, que afecta la salud pública de los países de altos ingresos. Por lo tanto, uno de los aspectos emocionantes de la vacuna terapéutica para la enfermedad de Chagas será su rol en ayudar a construir o reconstruir un ecosistema nacional innovador de desarrollo de vacunas en México. Para Estados Unidos, esta actividad de desarrollo de capacidades puede ser considerada en el contexto de una agenda diplomática más amplia, ligada a las ciencias de la vacunación ¹³.

DIRECCIONES A FUTURO

Desarrollar y probar una nueva vacuna para la enfermedad de Chagas podría ayudar a reconstruir la infraestructura de vacunas en México. Esto a su vez podría ser una plataforma para expandir estas actividades a otros países de la región, especialmente hacia aquellos como Colombia o Panamá que tienen ya cierta capacidad existente de biotecnología. También será emocionante ver si la innovación adicional para plataformas más avanzadas de vacunas, como las vacunas de ARN-m ¹⁴, es adecuada como desarrollo adicional en la región central de América Latina. La innovación local en la región es fundamental para resolver las enfermedades de los más pobres en el hemisferio occidental.

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Smallpox. www.cdc.gov/smallpox/index.html. Actualizada el 12 de julio de 2017. Consultada el 1 de octubre de 2019.
- Mayo Clinic. Smallpox. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/smallpox/symptoms-causes/syc-20353027>. Creada el 26 de julio de 2017. Consultada el 1 de octubre de 2019.
- Carlos Franco-Paredes, Lorena Lammoglia, José Ignacio Santos-Preciado, The Spanish Royal Philanthropic Expedition to Bring Smallpox Vaccination to the New World and Asia in the 19th Century, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 41, Issue 9, 1 November 2005, Pages 1285–1289, <https://doi.org/10.1086/496930>
- Miguel Alemán Valdés, Informes presidenciales, p. 304, <http://www.diputados.gob.mx/sedia/sia/re/RE-ISS-09-06-10.pdf>. Consultado el 1 de octubre de 2019.
- Jesús Kumate. (2005). Cincuentenario de la vacuna Salk. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 62(4), 239-241, http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462005000400001. Recuperado el 22 de octubre de 2019.
- Luis Gutiérrez Villegas, José Laguna, Carlos Campillo y Rosa Rizo, Estudios sobre la inmunización pasiva contra la poliomielitis con globulinas homólogas. *Gaceta Médica de México*, Tomo LXXXII, Núm. 6, Noviembre-Diciembre de 1952, p.p. 423-440, https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/1952%20v82%20n6%20%5B423-440%5D.pdf
- Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre la erradicación de la poliomielitis. <https://www.who.int/features/factfiles/polio/es/>. Abril de 2017. Consultada el 1 de octubre de 2019.
- Manual MSD. Poliomielitis. <https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/enfermedades-infecciosas/enterovirus/poliomielitis>. Última revisión en enero de 2016. Consultada el 1 de octubre de 2019.
- Science History Institute. Jonas Salk and Albert Bruce Sabin. <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/jonas-salk-and-albert-bruce-sabin>. Última revisión en enero de 2017. Consultada el 1 de octubre de 2019.
- A. Velázquez-Arellano. A forgotten chapter of Mexican technology and science: Luis Gutiérrez Villegas and poliomyelitis in Mexico. *Gaceta Médica de México*, 2017;153:576-582, <https://doi.org/10.24875/GMM.M18000048>
- José Álvarez Amézquita. Situación actual, conclusiones y programas futuros. *Gaceta Médica de México*. Tomo XCII. No. 9. Pp. 747-752.
- Science History Institute. Jonas Salk and Albert Bruce Sabin. <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/jonas-salk-and-albert-bruce-sabin>. Última revisión en enero de 2017. Consultada el 1 de octubre de 2019.
- Claudia A. Hurtado, Norma A. Matías. Historia de la vacunación en México. *Vacunación hoy: Revista Mexicana de Puericultura y Pediatría*. Vol. 13, Num. 74, noviembre-diciembre 2005. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/400136/Hurtado_-_Historia_de_la_vacunaci_n_en_M_xico.pdf
- Valdespino-Gómez, José Luis, & García-García, María de Lourdes. (2004). 30 Aniversario del Programa Nacional de Vacunación contra sarampión en México: Los grandes beneficios y los riesgos potenciales. *Gaceta Médica de México*, 140(6), 639-641. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132004000600012
- E. Elizabeth Ferreira-Guerrero, Raúl Montesano, Cuauhtémoc Ruiz-Matus. Panorama epidemiológico del sarampión en México. *Gaceta Médica de México*, Vol. 132, No. 1, 1996, p.p. 97-100. https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/1996-132-1-97-100.pdf
- El impacto del sarampión en México. *Salud Pública de México*, [S.l.], v. 22, n. 4, p. 359-408, nov. 2014. <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/841>
- Mayo Clinic. Measles. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/measles/symptoms-causes/syc-20374857> Actualizada el 24 de mayo de 2019. Consultada el 1 de octubre de 2019.
- Centers for Disease Control and Prevention. Complications of Measles. <https://www.cdc.gov/measles/symptoms/complications.html>. Actualizada el 13 de junio de 2019. Consultada el 2 de octubre de 2019.
- José Ignacio Santos, Miguel Ángel Nakamura, Miriam Veras Godoy, Pablo Kuri, Carlos Álvarez Lucas y Roberto Tapia Conyer. Measles in Mexico, 1941–2001: Interruption of Endemic Transmission and Lessons Learned. *The Journal of Infectious Diseases*. Vol. 189, Supplement 1, mayo de 2004, p.p.243-250. <https://pdfs.semanticscholar.org/fc9b/100703f16fafe473eb9e0a645d15b1bfff57.pdf>
- Alberto P. León y Miguel Jiménez. La vacunación contra la tuberculosis en México. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. Enero 1950, p.p. 7-13. <http://hist.library.paho.org/Spanish/BOL/v29n1p7.pdf>
- Claudia A. Hurtado, Norma A. Matías. Historia de la vacunación en México. *Vacunación hoy: Revista Mexicana de Puericultura y Pediatría*. Vol. 13, Num. 74, noviembre-diciembre 2005. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/400136/Hurtado_-_Historia_de_la_vacunaci_n_en_M_xico.pdf
- Judith Vázquez-Santaella. Los orígenes de la Cartilla Nacional de Vacunación. *Acta Pediátrica de México*. 2014;35:257-258. <https://www.actapediatrica.org.mx/los-origenes-de-la-cartilla-nacional-de-vacunacion/>
- Richardson V, Sánchez-Urbe E, Esparza-Aguilar M, Esteves-Jaramillo A, Suárez-Idueta L. Contribution of Mexico's Universal Immunization Program to the Fourth Millennium Development Goal. *Rev Panam Salud Pública*. 2014;35(4):248–55. <https://pdfs.semanticscholar.org/f677/c7bb7fd867f4387c-7698973d9ed35866e980.pdf>
- José Ignacio Santos, Miguel Ángel Nakamura, Miriam Veras Godoy, Pablo Kuri, Carlos Álvarez Lucas y Roberto Tapia Conyer. Measles in Mexico, 1941–2001: Interruption of Endemic Transmission and Lessons Learned. *The Journal of Infectious Diseases*. Vol. 189, Supplement 1, mayo de 2004, p.p.243-250. <https://pdfs.semanticscholar.org/fc9b/100703f16fafe473eb9e0a645d15b1bfff57.pdf>
- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Mexico. Summary Report 17 June 2019. <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/MEX.pdf>
- Javier, R. T., & Butel, J. S. (2008). The history of tumor virology. *Cancer research*, 68(19), 7693–7706. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3501656/>
- The History of Vaccines. Lasker Prize Goes to HPV Vaccine Developers. <https://www.historyofvaccines.org/content/blog/2017-Lasker-prize-HPV-vaccine>. Creado el 12 de septiembre de 2017. Consultado el 3 de octubre de 2019.
- Rolando Herrero, Paula González, Lauri E Markowitz. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. *The Lancet Oncology*. Volume 16, issue 5, PE206-E216, Mayo, 2015. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70481-4/fulltext#articleInformation](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70481-4/fulltext#articleInformation)
- Javier, R. T., & Butel, J. S. (2008). The history of tumor virology. *Cancer research*, 68(19), 7693–7706. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3501656/>
- Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Hoja de Datos sobre Cáncer de Cuello Uterino 2016. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/127042/HojadatosCancerdeCuelloUterino2016.pdf> Consultada el 3 de octubre de 2019.
- Organización Mundial de la Salud. Immunization. <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/immunization>. Actualizada el 18 de julio de 2019. Consultada el 3 de octubre de 2019.

36 Jenifer Ehreth. The global value of vaccination. *Vaccine*. Volume 21, Issues 7–8, 2003, p.p. 596–600. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X02006230?via%3Dihub>

37 Sachiko Ozawa, Samantha Clark, et al. Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries, 2001–2020. *Bulletin of the World Health Organization*. <https://www.who.int/bulletin/volumes/95/9/16-178475/en/>. Publicado el 27 de junio de 2017. Consultado el 3 de octubre de 2019.

38 Rappuoli, R., Pizza, M., Del Giudice, G., & De Gregorio, E. (2014). Vaccines, new opportunities for a new society. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(34), 12288–12293. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4151714/>

39 Consejo Nacional de Población. Indicadores demográficos de México de 1950 a 2050. http://www.conapo.gob.mx/work/models/CONAPO/Mapa_Incl_Dem18/index_2.html Consultado el 2 de octubre de 2019.

40 Richardson V, Sánchez-Urbe E, Esparza-Aguilar M, Esteves-Jaramillo A, Suárez-Idueta L. Contribution of Mexico's Universal Immunization Program to the Fourth Millennium Development Goal. *Rev Panam Salud Pública*. 2014;35(4):248–55. <https://pdfs.semanticscholar.org/f677/c7bb7fd867f4387c-7698973d9ed35866e980.pdf>

41 Gerardo Luna-Casas, Patricia Juliao, Roberto Carreño-Manjarrez, Andrés Castañeda-Prado, María Yolanda Cervantes-Apolinar, Ricardo Navarro-Rodríguez, Gilberto Sánchez-González, Ricardo Cortés-Alcalá & Rodrigo DeAntonio (2019) Vaccine coverage and compliance in Mexico with the two-dose and three-dose rotavirus vaccines, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15:6, 1251-1259. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2018.1540827>

42 Wilkason, Colby, Amey Sutkowski, Jessica Gergen, Caroline Phily, Martha Coe, and Yasmin Madan. (October, 2018). "Mexico Country Profile". Sustainable Immunization Financing. Washington, DC: ThinkWell. <https://thinkwell.global/wp-content/uploads/2019/02/M%C3%A9xico-Country-Report-DEC2018-FINAL.pdf>

43 Silas P. Trumbo, Marcela Contreras, Ana Gabriela Félix García, Fabio Alberto Escobar Díaz, Misael Gómez, Verónica Carrión, Karim Jaqueline Pardo Ruiz, Renee Aquije, M. Carolina Danovaro-Holliday, Martha Velandia-González. Improving immunization data quality in Peru and Mexico: Two case studies highlighting challenges and lessons learned. Volume 36, Issue 50, 2018, p.p. 7674–7681. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18314701>

44 Mexicanos Contra la Corrupción y la Impunidad. Salud Deteriorada: Opacidad y Negligencia en el Sistema Público de Salud. <https://saluddeteriorada.contralacorupcion.mx/vacunas/>. Consultado el 3 de octubre de 2019.

45 Organización Mundial de la Salud. Diez cuestiones de salud que la OMS abordará este año. <https://www.who.int/es/emergencias/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Consultado el 3 de octubre de 2019.

46 Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica. Situación Epidemiológica de Sarampión. 15 de febrero de 2019. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/438120/AE-Sarampion-15022019.pdf>. Consultado el 3 de octubre de 2019.

47 PhRMA. Medicines in Development 2017 Update. Vaccines. https://www.phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/MID_Vaccines_2017.PDF. Consultado el 2 de octubre de 2019.

48 Organización Mundial de la Salud. Vaccines and diseases. <https://www.who.int/immunization/diseases/en/>. Consultado el 2 de octubre de 2019.

49 Organización Mundial de la Salud. Malaria vaccine pilot launched in Malawi. <https://www.who.int/news-room/detail/23-04-2019-malaria-vaccine-pilot-launched-in-malawi>. Creado el 23 de abril de 2019. Consultado el 2 de octubre de 2019.

50 Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiológico Número 38 | Volumen 36 | Semana 38 | Del 15 al 21 de septiembre del 2019. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/497558/sem38.pdf>. Consultado el 2 de octubre de 2019.

51 Food and Drug Administration. FDA expands pembrolizumab indication for first-line treatment of NSCLC (TPS ≥1%). <https://www.fda.gov/drugs/fda-expands-pembrolizumab-indication-first-line-treatment-nscl-tps-1>. Consultado el 2 de octubre de 2019.

52 Food and Drug Administration. FDA approves atezolizumab for PD-L1 positive unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-pd-l1-positive-unresectable-locally-advanced-or-metastatic-triple-negative>. Consultado el 2 de octubre de 2019.

53 Alzheimer's News Today. UB-311. <https://alzheimersnewstoday.com/ub-311-vaccine-alzheimers-beta-amyloid-protein/>. Actualizada el 27 de agosto de 2019. Consultado el 3 de octubre de 2019.

54 Thomas B. Cueni. Life-course vaccination: for today, not tomorrow. <https://www.ifpma.org/global-health-matters/life-course-vaccination-for-today-not-tomorrow/>. 27 de mayo de 2017. Consultado el 3 de octubre de 2019.

Voces invitadas

1 Hotez PJ (2020) NTDs in the 2020s: an epic struggle of effective control tools vs the Anthropocene. *PLOS Negl Trop Dis* en imprenta.

2 Hotez PJ, Damania A, Bottazzi ME (2020) Central Latin America: two decades of stalled progress in neglected tropical disease control. *PLOS Negl Trop Dis*, en revisión.

3 Hotez PJ, Basanez MG, Acosta-Serrano A, Grillet ME (2017) Venezuela and its rising vector-borne neglected diseases. *PLOS Negl Trop Dis* 11(6): e0005423.

4 Grillet ME, Hernandez-Villena JV, Llewellyn MS, Paniz-Mondolfi AE, et al (2019) Venezuela's humanitarian crisis, resurgence of vector-borne diseases, and implications for spillover in the region. *Lancet Infect Dis* 19(5): e149–e161.

5 Paniz-Mondolfi AE, Grillet ME, Tami A, Oliveira-Miranda MA, Noguera LD, Hotez P, Oletta JF (2019) Venezuela's upheaval threatens Yanomami. *Science* 365(6455): 766–767.

6 World Health Organization (2017) First ever licensed vaccine and anthelmintic against the major cause of epilepsy in the developing world http://www.who.int/neglected_diseases/news/First-licensed-vaccine-and-anthelmintic-against-epilepsy/en/, visitado el 26/10/2019.

7 Garcia HH, Gonzalez AE, Tsang VC, O'Neal SE, et al (2016) Elimination of *Taenia solium* transmission in Northern Peru. *N Engl J Med* 374(24): 2335–44.

8 Thomas SJ, Yoon IK (2019) A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Hum Vaccin Immunother* 15(10) 2295–2314.

9 Bottazzi ME, Hotez PJ (2019) "Running the Gauntlet": formidable challenges in advancing neglected tropical disease vaccines from development through licensure, and a "call to action". *Hum Vaccin Immunother* 15(10): 2235–2242.

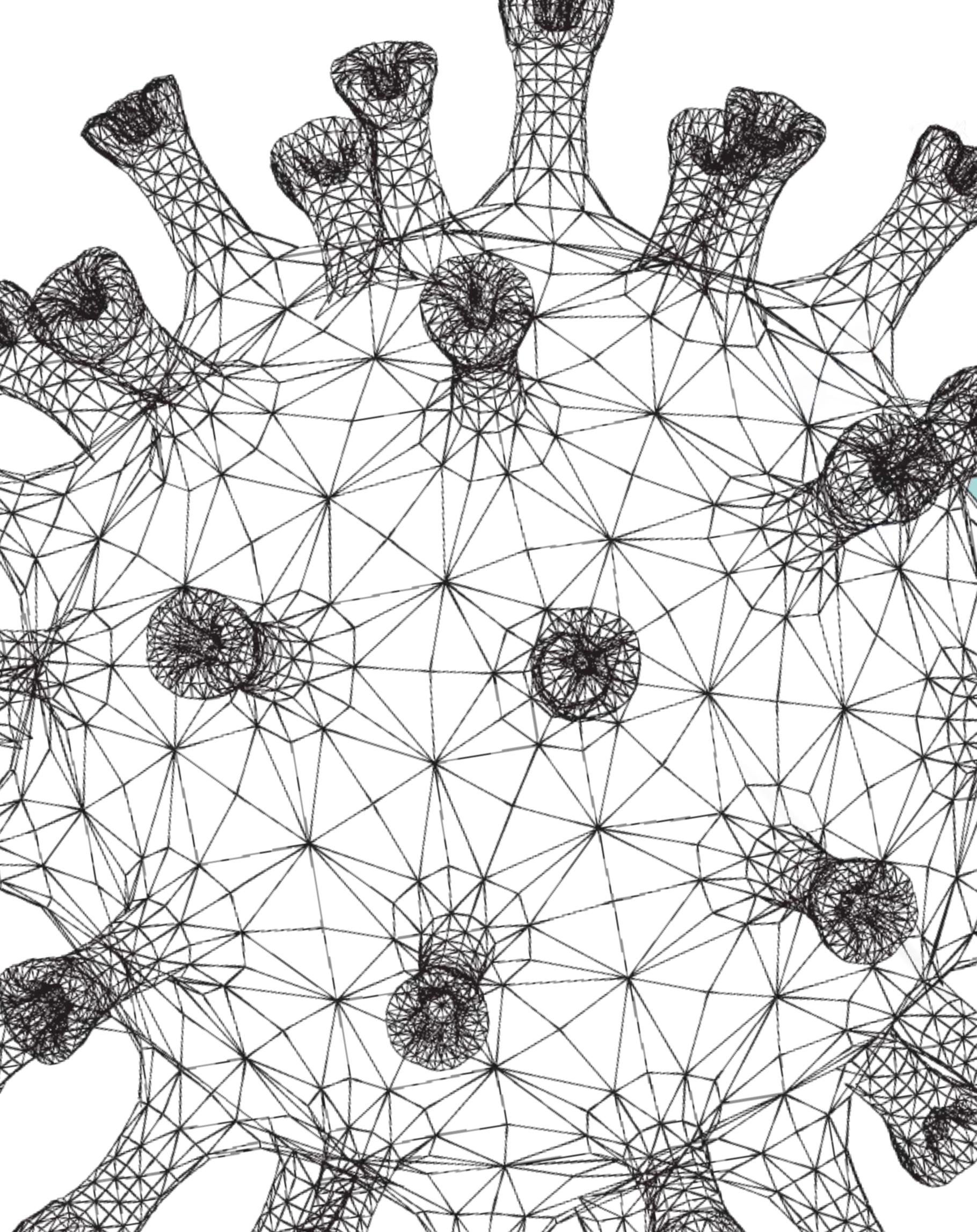
10 Bartsch SM, Bottazzi ME, Asti L, Strych U, Meymandi S, Falcon-Lezama JA, Randall S, Hotez PJ, Lee BY (2019) Economic value of a therapeutic Chagas vaccine for indeterminate and Chagasic cardiomyopathy patients. *Vaccine* 37(28): 3704–14.

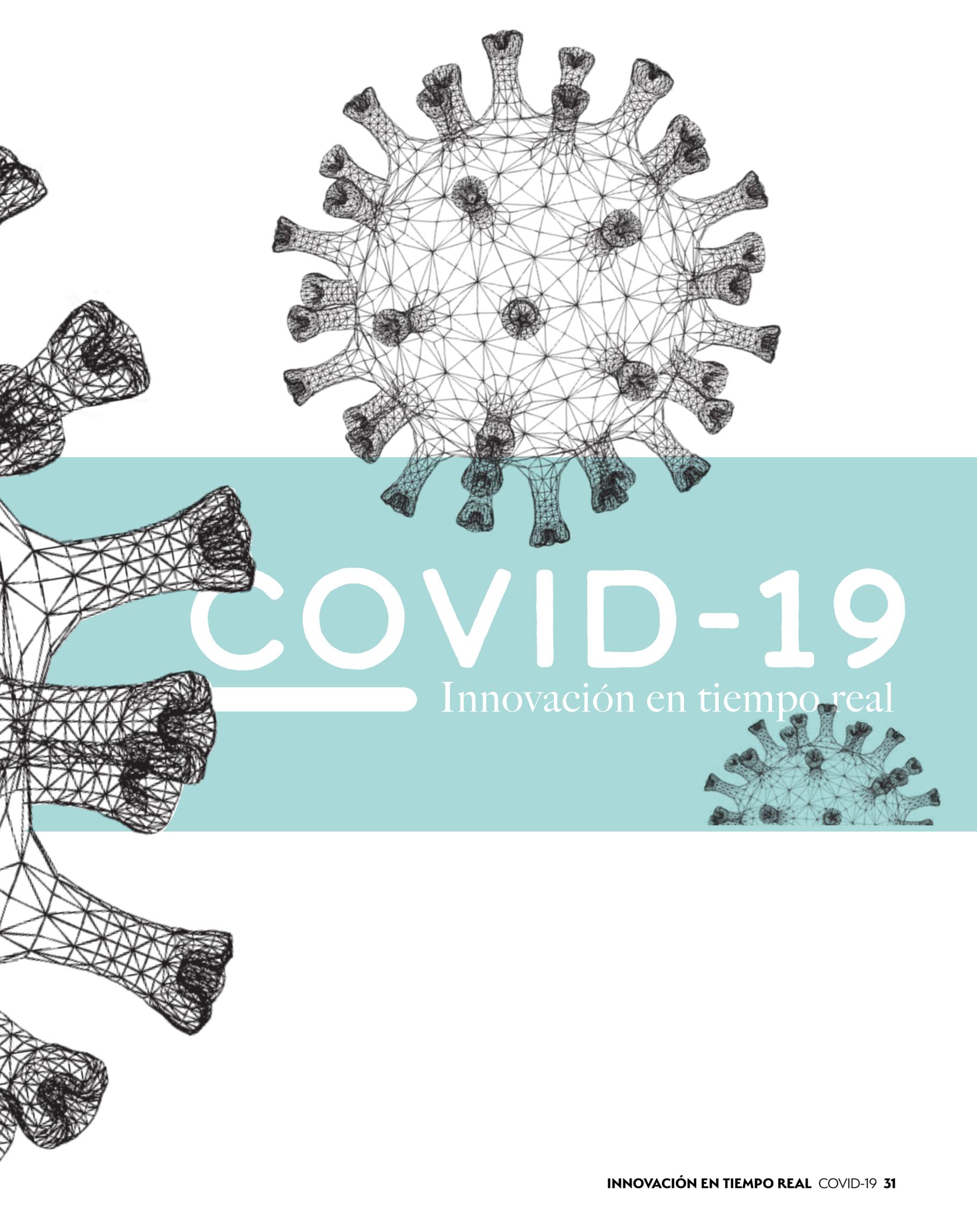
11 Barry MA, Versteeg L, Wang Q, Pollet J, Zhan B, Gusovsky F, Bottazzi ME, Hotez PJ, Jones KM (2019) A therapeutic vaccine prototype induces protective immunity and reduces cardiac fibrosis in a mouse model of chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *PLOS Negl Trop Dis* 13(5): e0007413.

12 Hotez P (2019) The physician-scientist: defending vaccines and combating antisense. *J Clin Invest* 129(6):2169–2171.

13 Hotez PJ (2014) The NTDs and vaccine diplomacy in Latin America: opportunities for United States foreign policy. *PLOS Negl Trop Dis* 8(9): e2922.

14 Versteeg L, Almutairi MM, Hotez PJ, Pollett J (2019) Enlisting the mRNA vaccine platform to combat parasitic infections. *Vaccines (Basel)* 7(4). Pii: E122.





COVID-19

Innovación en tiempo real



2019

31 DE DICIEMBRE En China se reportan los primeros casos de una neumonía que no tiene causa aparente.

2020

11 DE ENERO China comparte públicamente el genoma del nuevo coronavirus que causa la enfermedad.

25 DE ENERO Se reportan los primeros casos en Europa y Estados Unidos.

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud de la ciudad de Wuhan, en el centro de China, reportó 41 casos de neumonía de origen incierto. Seis días más tarde, el 7 de enero, autoridades chinas identificaron que la causa de esta enfermedad era un coronavirus hasta entonces desconocido. Había, en este punto, 59 casos. El 11 de enero China compartía públicamente el código genético del nuevo coronavirus, y registraba también la primera muerte causada por la enfermedad.

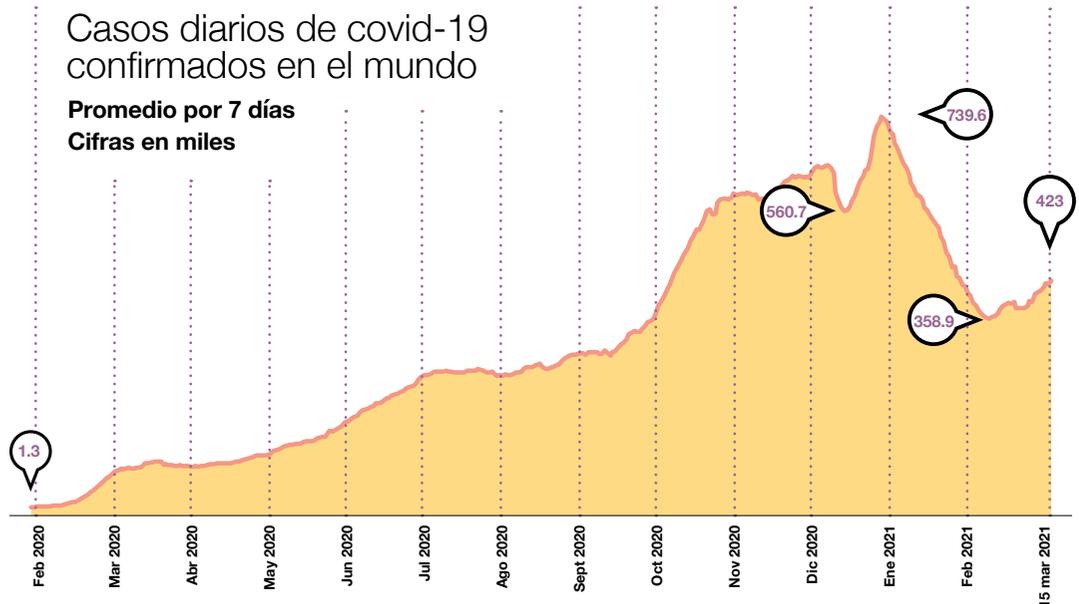
A lo largo de enero, el número de casos de la enfermedad causada por el nuevo coronavirus en el país asiático siguió en aumento. Se encontró por primera vez fuera del territorio chino en Tailandia el 13 de enero, y rápidamente llegó al resto del mundo: Japón registraba su primer caso el 15 de enero, Corea del Sur el 20; Taiwán, Hong Kong y Estados Unidos el 21. Francia reportó los dos primeros casos en territorio europeo el día 24. Un día más tarde se le encontraría en suelo africano, en Argelia, y en Australia, habiendo llegado así a los cinco continentes.¹

Buscando detener la propagación del virus, el 23 de enero China impuso una estricta cuarentena. Esta y otras medidas se extenderían a amplias regiones del planeta con el paso de los meses.

El 30 de enero, la OMS declaró que el brote del nuevo coronavirus era una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional. El 11 de febrero, el organismo dio a conocer el nombre científico del nuevo virus: SARS-CoV-2. La enfermedad fue denominada covid-19, una abreviatura de las palabras *coronavirus disease* y el año de su aparición. Semanas más tarde, el 11 de marzo, la OMS declaró que la covid-19 podía ser considerada una pandemia. En ese momento, había 118,000 casos en 114 países, y 4,291 personas habían perdido la vida.²

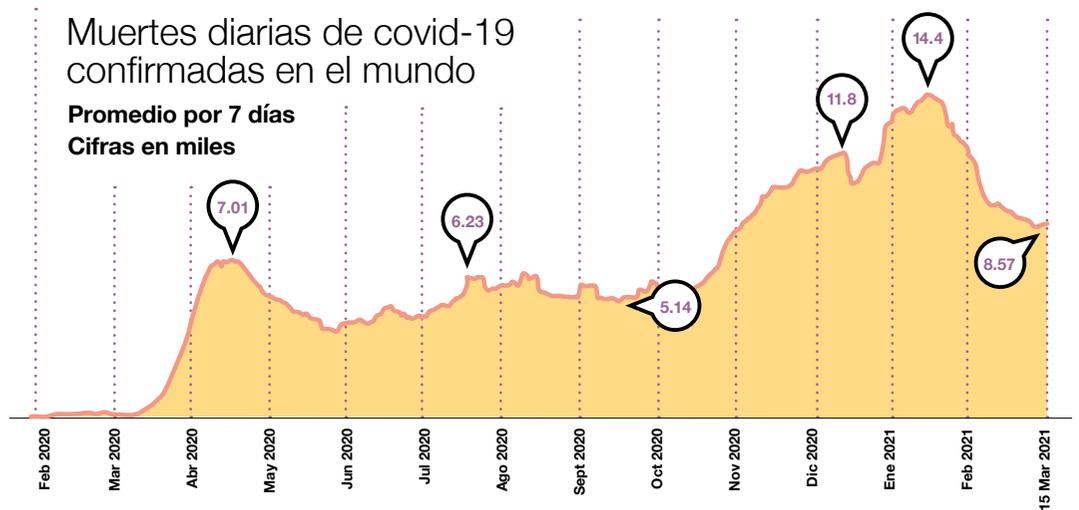
Casos diarios de covid-19 confirmados en el mundo

Promedio por 7 días
Cifras en miles



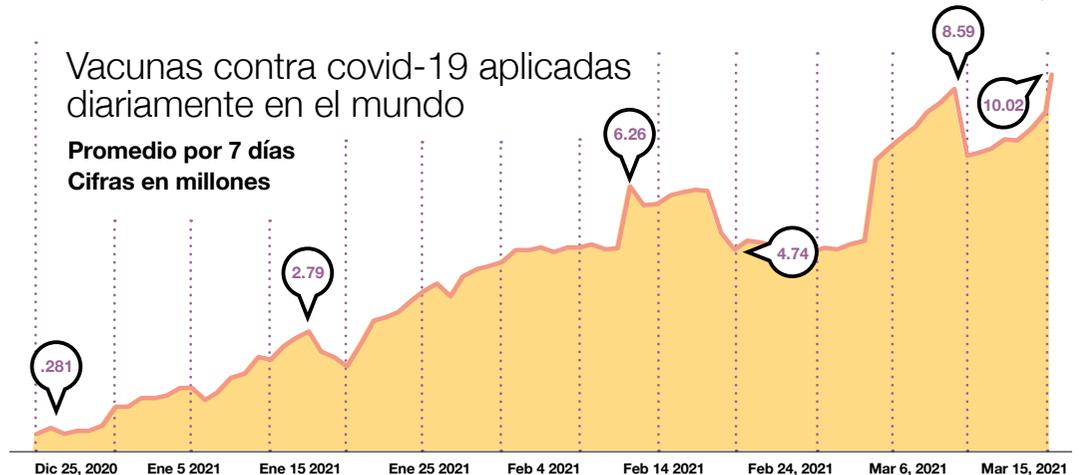
Muertes diarias de covid-19 confirmadas en el mundo

Promedio por 7 días
Cifras en miles



Vacunas contra covid-19 aplicadas diariamente en el mundo

Promedio por 7 días
Cifras en millones



Fuente: Our World in Data

6 DE MARZO Ya hay más de 100 mil casos a nivel mundial.

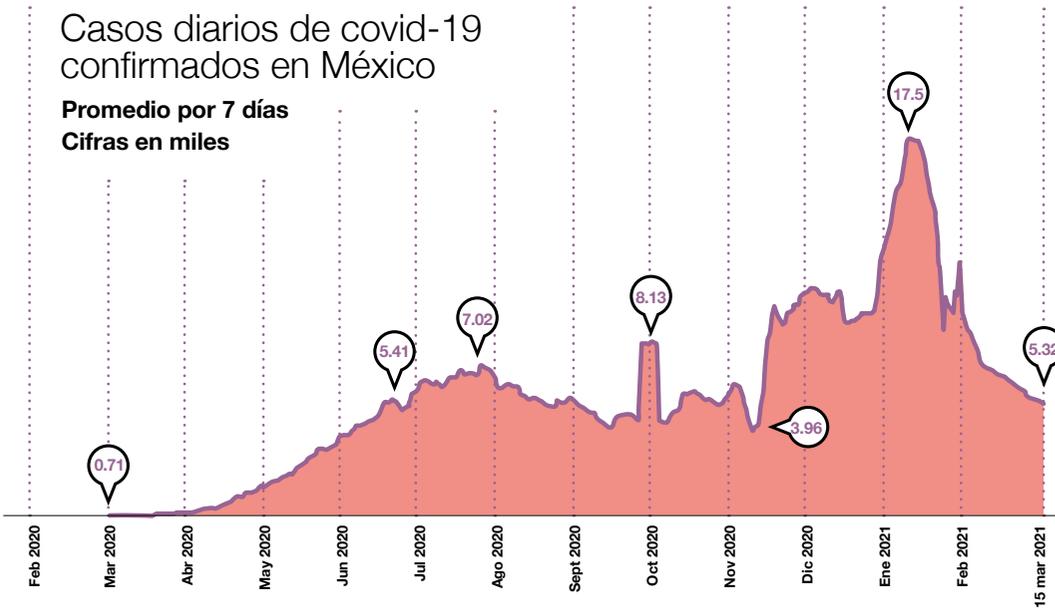
18 DE FEBRERO Varios laboratorios ya buscan vacunas candidatas.

28 DE FEBRERO Primer caso de covid-19 en México.

11 DE MARZO La OMS declara a la covid-19 como una pandemia.

Casos diarios de covid-19 confirmados en México

Promedio por 7 días
Cifras en miles



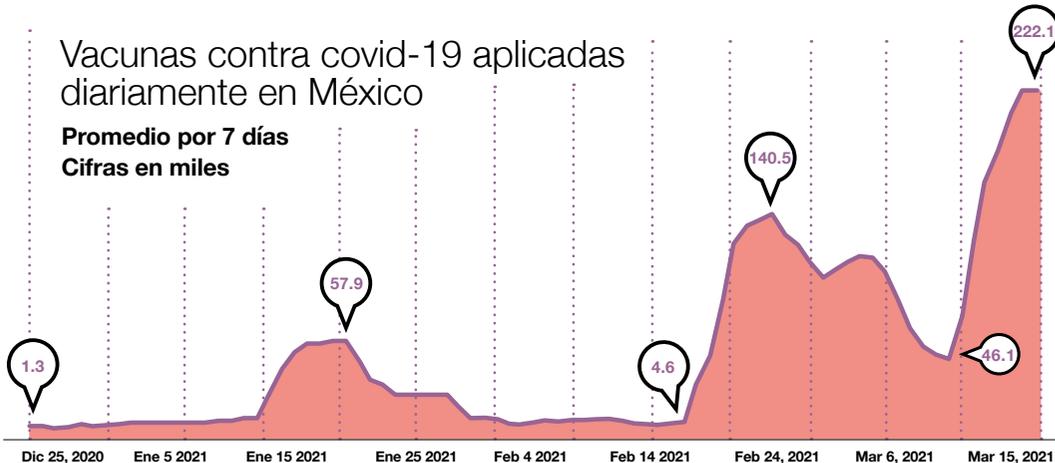
Muertes diarias por covid-19 confirmadas en México

Promedio por 7 días



Vacunas contra covid-19 aplicadas diariamente en México

Promedio por 7 días
Cifras en miles



Fuente: Our World in Data

Al día de hoy se conocen siete coronavirus que afectan a los seres humanos. Los primeros dos, llamados 229E y OC43, que causan infecciones respiratorias leves y resfriados comunes, fueron identificados en 1967. June Almeida consiguió las primeras imágenes de estas cepas por medio de un microscopio electrónico. Los virus tenían formas y tamaños irregulares. Su superficie estaba cubierta por una distintiva capa de proyecciones o espículas, que formaban una especie de corona alrededor del virus. Dicha capa le daría su nombre a esta familia de virus. Otros coronavirus que no causan infecciones graves se han encontrado en años recientes: el NL63 fue aislado en Holanda en 2003; el HKU1 se encontró en Hong Kong en 2005.^{3,4}

Los coronavirus han recibido especial atención desde noviembre de 2002, con el surgimiento en China del síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés), causado por otro entonces nuevo coronavirus, el SARS-CoV. Entre 2003 y 2004, 8,098 personas enfermaron de SARS en el mundo, y 774 murieron. La epidemia fue contenida y no se han detectado casos de esta enfermedad desde entonces.

En 2012, se registraron en Arabia Saudita los primeros casos del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés), que llevaron al descubrimiento del coronavirus MERS-CoV. Aunque se trata de una enfermedad grave –tiene una tasa de mortalidad de 35%–, los contagios se han dado principalmente entre personas que han tenido contacto con dromedarios, que son su reservorio natural, y en entornos hospitalarios, tras contacto cercano con pacientes. Desde 2012 se han registrado alrededor de 2,500 casos a nivel mundial.⁵

El séptimo coronavirus es el SARS-CoV-2, causante de la covid-19.

27 DE MARZO La Universidad de Oxford empieza a reclutar pacientes para el primer estudio clínico con placebo de su vacuna.

30 DE MARZO Johnson & Johnson identifica su vacuna candidata, basada en tecnología recombinante.

2 DE ABRIL Se han registrado más de 1 millón de casos de coronavirus en el mundo.

La covid-19 tiene un rango amplio de manifestaciones clínicas. En aproximadamente 17% de los casos, la infección no presenta síntomas de ningún tipo, aunque las personas asintomáticas pueden transmitir la enfermedad.⁶

Cuando se manifiesta, la covid-19 puede tener distintas gravedades. Los casos leves presentan síntomas como fiebre, tos, cansancio, dolor muscular y pérdida de olfato; la mayoría transcurren sin complicaciones. En los casos moderados hay evidencia de infección pulmonar y una saturación de oxígeno menor a la normal. Estos pacientes deben ser monitoreados de forma estricta. En los casos severos, la función respiratoria se ve aun más afectada, y su condición puede deteriorarse rápidamente. Se habla entonces de casos críticos, en los que la respuesta del organismo a la inflamación, sumada a la exacerbación de las comorbilidades subyacentes, desencadena fallas en distintos órganos. A nivel mundial, la covid-19 tiene una tasa de letalidad de 2.2%, que ha disminuido a lo largo de la pandemia, conforme se han desarrollado mejores guías de tratamiento, y varía significativamente de un país a otro. En México, es de 8.9%.⁷

Se han reportado numerosos casos de pacientes que experimentan síntomas como fatiga, falta de aire y dificultades cognitivas, así como fallas orgánicas, semanas o meses después de haber enfermado de covid-19. En este momento no se conocen la prevalencia, las causas ni la duración de este covid largo, como es llamado comúnmente. Tampoco existen guías de tratamiento para el mismo.⁸



La covid-19 es la mayor crisis sanitaria de tiempos recientes. Para marzo de 2021, se han registrado alrededor de 122 millones de casos y 2.7 millones de muertes; estas cifras irán en aumento hasta que la vacunación, la gran apuesta para frenar la pandemia, alcance tasas suficientes. Las cifras, desde luego, no dan cuenta del sufrimiento de los individuos que han padecido los efectos de la enfermedad o que han perdido seres queridos por ella.

La covid-19 también ha desatado la mayor recesión económica a nivel global desde la Segunda Guerra Mundial. Se estima que, como consecuencia de la pandemia, al menos 88 millones de personas pasaron a vivir en pobreza extrema; 27 millones de ellos viven en América Latina. En el momento más álgido de la pandemia, 1.5 mil millones de niños dejaron de asistir a clases presenciales, debido a los cierres de las escuelas. A causa de las pérdidas en el aprendizaje y al abandono de estudios, una generación de estudiantes podría perder ingresos por 10 billones de dólares, un 10% del PIB global.⁹

12

meses transcurridos entre la identificación del SARS-CoV-2 y la autorización de la primera vacuna.

256

convenios de manufactura y producción para vacunas de covid-19 son muestra del vibrante ecosistema colaborativo que se ha generado para buscar respuestas a este desafío de salud.

30 DE ABRIL Astra Zeneca y la Universidad de Oxford anuncian un acuerdo para desarrollar en conjunto la vacuna de esta última.

La pandemia ha demostrado, una vez más, el peligro que las enfermedades infecciosas representan para la humanidad, especialmente en un mundo cada vez más urbanizado –donde la transmisión zoonótica es más probable, debido a que existen las condiciones para un contacto más frecuente entre seres humanos y animales salvajes– e interconectado –en el cual el virus se mueve de un país a otro con rapidez–. Pero también ha dado ocasión para comprobar, nuevamente, el poder que tiene la innovación para enfrentar desafíos de salud emergentes.



Al poco tiempo de la irrupción del nuevo coronavirus, instituciones académicas y empresas biofarmacéuticas iniciaban la carrera para desarrollar vacunas. El 11 de febrero, por ejemplo, Johnson & Johnson anunciaba que iba a acelerar el programa de desarrollo de su vacuna, a través de la colaboración con la Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) de Estados Unidos. El 17 de marzo, Pfizer y BioNTech daban a conocer su acuerdo para desarrollar en conjunto su propia candidata. El 30 de abril, la Universidad de Oxford y Astra Zeneca hacían público su acuerdo para el desarrollo, manufactura y distribución de la vacuna desarrollada por la primera. Esfuerzos similares se emprendían en todo el mundo: el 23 de abril de 2020 ya estaban en marcha 83 proyectos de desarrollo de vacunas, seis de los cuales estaban comenzando su evaluación clínica. Esto era apenas el comienzo.^{10 11 12 13 14}

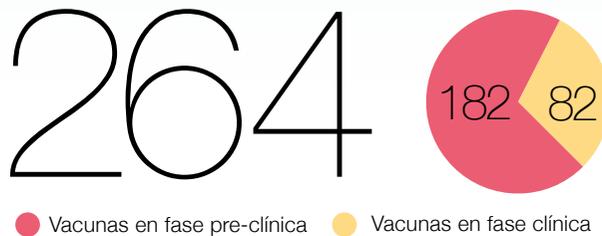
La vacuna contra covid-19 fue desarrollada a una velocidad inédita

● Año en que el patógeno fue vinculado con la enfermedad. ● Año en que la vacuna fue autorizada en Estados Unidos.



Fuente: Our World in Data

Número de vacunas candidatas contra covid-19 en desarrollo



Fuente: OMS, DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines. Datos al 16 de marzo de 2021.

Estado de la investigación clínica sobre vacunas contra covid-19

Preclínicas

La vacuna es probada exhaustivamente en laboratorio para determinar si será seguro usarla en humanos.

182 candidatas en evaluación preclínica. Los detalles se pueden consultar aquí: <https://bit.ly/2NJqTTHR>

Fase 1

Se evalúa la seguridad de la vacuna y se determina el tipo y magnitud de respuesta inmunológica que induce. Si hay resultados positivos, avanza a la siguiente fase.

28 candidatas en fase 1

Vaxart	Adimmune Corporation	Codagenix/Serum Institute of India	The University of Queensland	Gritstone Oncology
University of Munich (Ludwig-Maximilians)	Entos Pharmaceuticals Inc.	Altimune, Inc.	University of Sydney, Bionet Co., Ltd / Technovalia	Moderna + National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
Vaxine Pty Ltd.	Providence Health & Services	Erciyas University	Bharat Biotech International Limited	Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR)
University Hospital Tuebingen	Chulalongkorn University	Razi Vaccine and Serum Research Institute	Providence Therapeutics	Organization of Defensive Innovation and Research
Imperial College London	Symvivo Corporation	Shifa Pharmed Industrial Co	GlaxoSmithKline	
Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	ImmunityBio, Inc		SK Bioscience Co., Ltd.	
	City of Hope Medical Center + National Cancer Institute			

Fase 2

Se estudia la inocuidad, la inmunogenicidad, la dosis propuesta, el programa de inmunización y el método de entrega.

29 candidatas en fase 2

Genexine Consortium	Aivita Biomedical, Inc. / National Institute of Health Research and Development, Ministry of Health Republic of Indonesia	Cellid Co., Ltd.	Takis and Rottapharm Biotech	Medigen Vaccine Biologics + Dynavax + National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
Kentucky Bioprocessing Inc.	Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB)	GeneOne Life Science, Inc.	Mahidol University; The Government Pharmaceutical Organization (GPO); Icahn School of Medicine at Mount Sinai	West China Hospital + Sichuan University
Serum Institute of India + Accelagen Pty + SpyBiotech	Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB)	Nanogen Pharmaceutical Biotechnology	VBI Vaccines Inc.	University of Hong Kong, Xiamen University and Beijing Wantai Biological Pharmacy
Instituto Finlay de Vacunas	Valneva, National Institute for Health Research, United Kingdom	Shionogi	EuBiologics Co.,Ltd	Academy of Military Science (AMS), Walvax Biotechnology and Suzhou Abogen Biosciences
Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Biological E. Limited	University Medical Center Groningen + Akston Biosciences Inc.	Arcturus Therapeutics	
Israel Institute for Biological Research		University of Saskatchewan	Beijing Minhai Biotechnology Co	
		SK Bioscience Co., Ltd.		
		Takis + Rottapharm Biotech		

Fase 3

Se evalúa la seguridad y eficacia de la vacuna en un número significativamente grande de personas, en específico, la población clave.

20 candidatas en fase 3

ReiThera + Leukocare + Univercells	Sinopharm + China National Biotec Group Co + Wuhan Institute of Biological Products	Novavax	Research Institute for Biological Safety Problems, Rep of Kazakhstan	Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector"
Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical + Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Zydus Cadila	Inovio Pharmaceuticals + International Vaccine Institute + Advaccine (Suzhou) Biopharmaceutical Co., Ltd
COVAXX + United Biomedical Inc	Gamaleya Research Institute ; Health Ministry of the Russian Federation	CureVac AG	Bharat Biotech International Limited	AnGes + Takara Bio + Osaka University
Medicago Inc.	Janssen Pharmaceutical	Institute of Medical Biology + Chinese Academy of Medical Sciences	Sanofi Pasteur + GSK	
			Instituto Finlay de Vacunas	

Aprobación y licencia

Se lleva a cabo el proceso de solicitud ante las agencias regulatorias para que aprueben la comercialización del fármaco.

13 vacunas aprobadas, bajo distintas especificaciones sobre su uso, por al menos un país / agencia regulatoria*
5 vacunas autorizadas en México**

* Universidad McGill, al 19 de marzo de marzo de 2021
 ** Cofepris

Fase 4 o farmacovigilancia

5 candidatas en fase 4

Esta fase es para determinar que la protección proporcionada por la vacuna sea duradera y para investigar nuevas indicaciones.

Sinopharm + China National Biotec Group Co + Beijing Institute of Biological Products	Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma
AstraZeneca + University of Oxford	Sinovac Research and Development Co., Ltd
Moderna + National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	

5 DE MAYO Arrancan los estudios de fase 1 de la vacuna de ARNm de Pfizer/BioNTech.

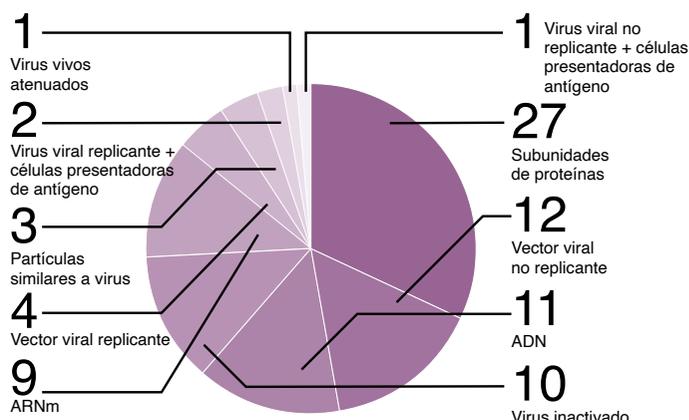
22 DE OCTUBRE La FDA aprueba remdesivir como el primer tratamiento para la covid-19.

19 DE NOVIEMBRE La FDA autoriza el uso de emergencia de baricitinib para el tratamiento de covid-19 leve a moderado

2 DE DICIEMBRE La MHRA de Reino Unido autoriza la vacuna de Pfizer/BioNTech.

Tecnologías detrás de las vacunas candidatas en fase clínica

Fuente: OMS, DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines. Datos al 16 de marzo de 2021.



El rápido desarrollo de vacunas contra la covid-19 ha sido posible gracias a la investigación acumulada sobre los coronavirus, así como al trabajo iniciado décadas atrás en busca de nuevas tecnologías para vacunas. En la actual coyuntura, se han empleado diferentes plataformas tecnológicas para investigar y desarrollar vacunas. En su gran mayoría utilizan como antígeno –la molécula que desata la reacción inmune del organismo– a las proteínas S o proteínas de pico, las espículas que emergen de la superficie del SARS-CoV-2.

Las primeras vacunas autorizadas por las principales agencias internacionales emplean dos tecnologías: el ARNm y los vectores virales.

El ARNm o ARN mensajero es un tipo de ácido ribonucleico que da a las células instrucciones para sintetizar una amplia variedad de proteínas necesarias para construir, mantener y reparar. Las vacunas de ARNm contra covid-19 introducen en las células una molécula de ARNm que instruye a las células a fabricar las proteínas S. Cuando las proteínas, inocuas por sí solas, son liberadas al torrente sanguíneo, el sistema inmune produce anticuerpos para destruirlas. Gracias a esta reacción, el sistema inmune adquiere la capacidad de reconocer y atacar al SARS-CoV-2 en el caso de una infección. La vacuna de ARNm no contiene ningún virus vivo ni tampoco partes del virus, de modo que quienes la reciben no pueden infectarse.¹⁵

Las vacunas de ARNm son resultado de un largo trabajo de investigación. En 1989 se demostró por primera vez, en experimentos en ratones, que una molécula sintética de ARNm podía introducirse en una célula y llevarla a sintetizar una proteína. Sin embargo, investigaciones posteriores descubrieron que el ARNm era vulnerable a las defensas del organismo, que lo destruían antes de que pudiera entrar en acción. Después de una década de trabajo, Katalin Karikó y Drew Weissman publicaron, en 2005, el método para sintetizar coberturas de nucleótidos que envolvían al ARNm y le permitían llegar a las células sin alertar al sistema inmune. Este descubrimiento hizo que el interés por este tipo de vacunas aumentara.¹⁶

En los años sucesivos, se investigaron y ensayaron vacunas basadas en ARNm contra el VIH-1 y los virus de la rabia, la influenza y el zika. También para tratar cáncer de pulmón, pancreático y melanoma. Tozinameran, la vacuna de Pfizer/BioNTech contra el SARS-CoV-2, fue la primera vacuna de ARNm en recibir una autorización de uso de emergencia por parte de la FDA.^{17 18}

Muchas de las que han sido aprobadas o están en investigación son vacunas de vectores virales. Estas vacunas contienen un virus modificado genéticamente (el vector) que, luego de ser introducido en el organismo, entrega a las células un gen que les indica que produzcan las proteínas S características del SARS-CoV-2. Cuando las proteínas S son expresadas, desatan la reacción inmunitaria.¹⁹

También las vacunas de vector viral tienen historia. En 1972 se desarrolló el primer método para insertar nueva información genética en el ADN de un virus, y con los años se han investigado distintos vectores virales, como los retrovirus, el virus de la vaccinia, los lentivirus y los adenovirus. Los vectores virales son despojados de los genes causantes de enfermedades y de aquellos que les permiten replicarse, por lo que son inofensivos.²⁰

A finales de los 90, se exploró el uso de adenovirus para administrar una terapia génica: un gen humano que pudiera corregir un raro defecto genético. Los resultados obtenidos llevaron a abandonar esta línea de investigación. En años posteriores, sin embargo, se les volvió a ver con interés por su potencial para prevenir enfermedades infecciosas.²¹

La vacuna de Astra Zeneca y la Universidad de Oxford, ChAdOx1, utiliza un adenovirus de chimpancé modificado que en años previos se había utilizado para vacunas experimentales contra el Sida, la malaria y el MERS. La de Johnson & Johnson utiliza el adenovirus Ad26, que ya había sido empleado para una vacuna contra el ébola que recibió una autorización de comercialización de la EMA en julio de 2020.²²

8 DE DICIEMBRE Una mujer en el Reino Unido es la primera persona en el mundo en recibir la vacuna de Pfizer/BioNTech.

11 DE DICIEMBRE La FDA y la Cofepris autorizan el uso de emergencia de la vacuna de Pfizer / BioNTech.

31 DE DICIEMBRE La vacuna de Pfizer/BioNTech recibe autorización de emergencia por parte de la OMS. La de Astra Zeneca/Universidad de Oxford es autorizada por la MRHA; el 4 de enero por la Cofepris.

La pandemia ha dado ocasión para comprobar, nuevamente, el poder que tiene la innovación para enfrentar desafíos de salud emergentes.

Algunas de las que han sido autorizadas en Rusia y China son vacunas de subunidades antigénicas, que utilizan únicamente las proteínas S para suscitar la reacción inmune. Sanofi y GSK trabajan en una vacuna de este tipo, a partir de un método que ya se usa para producir una vacuna contra la influenza estacional. Otras usan virus de SARS-CoV-2 inactivados, es decir, incapaces de reproducirse o producir una enfermedad, pero que aun así activan una respuesta inmunitaria. Las vacunas contra el sarampión, la influenza estacional y la hepatitis A, entre otras, funcionan de esta manera.^{23 24}

Contar con las herramientas tecnológicas era una condición necesaria, pero no suficiente, para conseguir en un año lo que normalmente hubiera tomado mucho más. Antes de la covid-19, habría sido razonable suponer que una nueva vacuna tardara diez años en desarrollarse. La vacuna más rápida había sido la de las paperas, que se autorizó en 1967 luego de cuatro años de investigación. Pero la gravedad de la amenaza que el nuevo coronavirus representaba suscitó una respuesta global sin precedentes.

Una de los primeros intentos de coordinación tuvo lugar el 12 de febrero de 2020, cuando, en un foro convocado por la OMS, científicos de todo el mundo evaluaron el nivel de conocimiento existente sobre la nueva enfermedad y su agente patógeno, y señalaron algunas acciones prioritarias de investigación y desarrollo, tales como establecer la caracterización y el manejo clínico de la enfermedad y buscar candidatos para tratamientos y vacunas.²⁵

El 24 de abril se dio a conocer el Access to Covid Tools (ACT) Accelerator, que reúne a numerosos actores públicos y privados como la OMS, la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) y Gavi, The Vaccine Alliance. El objetivo de este acelerador es unir esfuerzos para desarrollar herramientas de diagnóstico, tratamiento, e inmunización, así como para el fortalecimiento de los sistemas de salud. La industria biofarmacéutica ha ofrecido su conocimiento y experiencia en la búsqueda y desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas, así como en el despliegue de la capacidad de fabricación y redes de distribución. CoVax, el brazo de la iniciativa destinado a las vacunas, había repartido, hasta el 5 de marzo de 2021, 12 millones de vacunas contra la covid-19 en 19 países.^{26 27 28}

Por su parte, las empresas biofarmacéuticas reunidas en la International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) anunciaron el 19 de marzo de 2020 seis compromisos de cara a la pandemia.²⁹

Dado que hacer pruebas diagnósticas para saber si una persona está infectada con covid-19 es indispensable para detener su propagación, las empresas se han comprometido a colaborar con miras a aumentar y asegurar la producción de métodos diagnósticos para la enfermedad. Asimismo, hicieron el compromiso de garantizar el abastecimiento de medicinas y vacunas que son esenciales para el tratamiento de otras enfermedades potencialmente letales. Aunque no se han encontrado impactos en la disponibilidad de dichos fármacos en el corto plazo, las empresas han entablado una estrecha coordinación con autoridades nacionales y organismos supranacionales para prevenir cualquier dificultad.³⁰

Otro compromiso fue hacer una rápida revisión de las vastas bibliotecas de medicamentos de la industria, en busca de tratamientos potenciales, para así llevar a cabo numerosos ensayos clínicos de terapias nuevas o ya existentes.

Un ejemplo de estos esfuerzos es el del remdesivir. Esta molécula fue desarrollada por Gilead en 2009, y analizada y puesta a prueba, sin resultados definitivos, como alternativa de tratamiento contra el Ébola, el SARS y el MERS. A la luz de estos antecedentes, el remdesivir fue rápidamente analizado como potencial tratamiento contra el SARS-CoV-2 a inicios de 2020. El 1 de junio de ese año, Gilead daba a conocer los resultados de un estudio fase 3 que mostraba que los pacientes de covid-19 moderado bajo tratamiento de remdesivir tenían mayores posibilidades de mejoría que quienes recibían un tratamiento estándar. La FDA lo aprobó el 22 de octubre de 2020 como el primer tratamiento para covid-19. La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) le dio autorización de uso de emergencia en México el 12 de marzo de 2021.^{31 32 33 34}

2021

28 DE ENERO Ya se han registrado 100 millones de casos de covid-19 en el mundo.

15 DE FEBRERO La OMS da autorización de emergencia a la vacuna de Astra Zeneca/ Universidad de Oxford.

22 DE FEBRERO Sanofi y GSK inician ensayos fase 1/2 de su vacuna recombinante.

10 mil millones de dosis de vacunas contra covid-19 espera producir la industria biofarmacéutica en 2021.

El 16 de marzo de 2021, el Comité de Moléculas Nuevas de Cofepris dio una opinión favorable a dos tratamientos de Eli Lilly. El primero, baricitinib, fue autorizado en 2017 como tratamiento para la artritis reumatoide. Los resultados del estudio ACTT-2, publicados en diciembre de 2020, mostraron que los pacientes de covid-19 graves que fueron tratados con una combinación de baricitinib y remdesivir vieron una significativa reducción en su tiempo de recuperación. El segundo, bamlanivimab, es un anticuerpo monoclonal que, al imitar la respuesta inmune del organismo, podría ayudar a limitar la carga viral en algunas personas. En noviembre del año pasado, la FDA le dio autorización de uso de emergencia para el tratamiento de covid-19 de leve a moderado.^{35 36 37}

En abril de 2020, GSK y Vir Biotechnology comenzaron a colaborar en la investigación y desarrollo de tratamientos para la covid-19, empleando la plataforma de anticuerpos monoclonales de Vir para acelerar opciones existentes y encontrar otras nuevas. En marzo de 2021, un ensayo fase 3 de uno de los tratamientos en desarrollo, identificado como VIR-7831 (GSK4182136), fue detenido cuando arrojó evidencia de que tiene una profunda eficacia en el tratamiento temprano de covid-19 en pacientes con alto riesgo de hospitalización.^{38 39}

Además, el 24 de julio de 2020, la EMA comenzó a revisar los resultados del ensayo clínico RECOVERY de dexametasona para el tratamiento de casos de adultos que requieren asistencia respiratoria. Por su parte, distintas empresas de la IFPMA se han sumado a esfuerzos público-privados que buscan acelerar el desarrollo de tratamientos para covid-19, entre ellos la Covid-19 Therapeutics Accelerator Initiative (que se desprende del ACT Accelerator), la Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines (ACTIV), esfuerzo echado a andar por los National Institutes of Health de Estados Unidos, y el consorcio Corona Accelerated R & D in Europe (CARE).⁴⁰

Compartir en tiempo real datos provenientes de los ensayos clínicos con los gobiernos y con otras empresas, a fin de avanzar en el desarrollo de terapias adicionales, es otro de los compromisos. Este libre flujo de información jugó un papel central desde el inicio. La Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID), una plataforma de acceso abierto, financiada parcialmente por el sector privado, fue crítica para compartir a nivel global la primera secuencia genómica del nuevo coronavirus. A lo largo de las distintas etapas de ensayos clínico, las empresas han compartido en tiempo real los resultados obtenidos con otras empresas y agencias reguladoras, a fin de fomentar la investigación y permitir que los procesos de aprobación se lleven a cabo de manera expedita.⁴¹

Un compromiso adicional de las empresas de la IFPMA fue usar su conocimiento y experiencia para acelerar el desarrollo de vacunas seguras y efectivas contra la covid-19, por medio de un proceso sólido, científico y deliberativo, y en alianza con otras empresas. En este ámbito, los resultados saltan a la vista.

En mayo de 2020, Pfizer y BioNTech iniciaron estudios de fase 1/2 para comprobar cuál era la más segura y eficaz de entre cuatro vacunas candidatas, todas ellas del tipo ARNm, que codificaban distintos antígenos. El 27 de julio, anunciaron que la vacuna BNT162b2 o tozinameran sería la que avanzara a estudios fase 2/3. El 18 de noviembre, los laboratorios anunciaban que, concluidos los estudios, la vacuna, aplicada en dos dosis, era 95% eficaz para prevenir casos de covid-19 en personas mayores de 16 años. El 11 de diciembre, la vacuna de Pfizer y BioNTech recibió la autorización de uso de emergencia para prevenir la covid-19 por parte de la FDA, siendo la primera aprobada por dicha agencia. Ese mismo día fue autorizada por la Cofepris en México. La OMS validó su uso de emergencia el 31 de diciembre.^{42 43 44 45}

Por su parte, Astra Zeneca y la Universidad de Oxford dieron a conocer el 20 de julio de 2020 los resultados del estudio fase 1/2 de su vacuna ChAdOx1, que mostraban que tenía un perfil de seguridad aceptable y que potenciaba las respuestas de anticuerpos, hallazgos que permitían que pasara a estudios de fase 3. El 8 de diciembre se publicaron los resultados preliminares de dichos estudios, que mostraban que la vacuna tenía una efectividad de 62% después de dos dosis para prevenir casos severos y hospitalizaciones por covid-19. El 30 de diciembre de 2020, la vacuna recibió la autorización por parte del gobierno británico; empezó a aplicarse días después. El 4 de enero de 2021, la Cofepris autorizó su uso de emergencia en México.^{46 47 48 49}

12 DE MARZO La vacuna de Johnson & Johnson es la tercera en recibir autorización de emergencia de la OMS.

16 DE MARZO La Cofepris da una opinión favorable a los tratamientos baracitimid y bamlanivimab.

La pandemia podría tener efectos duraderos en el modo en que la industria biofarmacéutica enfrenta el desarrollo de nuevos medicamentos.

El 22 de febrero de 2021, Sanofi y GSK anunciaron el inicio de los ensayos fase 1/2 de su vacuna recombinante. Y el 12 de marzo, Sanofi y Translate Bio arrancaron otro ensayo Fase 1/2 para la vacuna de ARNm que desarrollan en conjunto.⁵⁰

No son, desde luego, los únicos casos. A mediados de marzo de 2021, 82 vacunas se encuentran en fases clínicas, y 13 ya han sido autorizadas por al menos una agencia reguladora en el mundo (ver tabla). En México, además de las vacunas ChAdOx1 y tozinameran, se han autorizado las de Cansino y Sinovac, de fabricación china, y Sputnik V, de origen ruso. A finales del año pasado, México participó en ensayos de fase 3 de la vacuna de Johnson & Johnson, autorizada por la FDA el 27 de febrero. Por su parte, CureVac realiza, desde el 27 de enero, ensayos fase 2b/3 de su vacuna ARNm en México.⁵¹

El compromiso de fomentar la colaboración entre las empresas para el desarrollo de las vacunas se extiende a otro compromiso crucial, que es aumentar la capacidad de producción de las vacunas y tratamientos una vez que son exitosamente desarrollados y autorizados. Así, por ejemplo, Bayer ha firmado un convenio de colaboración con CureVac, según el cual Bayer apoyará en el desarrollo, suministro y operaciones de la candidata a vacuna de CureVac, llamada CVnCoV. Mediante este acuerdo, ambas empresas estarían en posibilidad de suministrar millones de dosis, una vez que la vacuna sea autorizada. Mientras tanto, Sanofi apoyará a Johnson & Johnson en la manufactura de su vacuna, produciendo unos 12 millones de dosis mensuales en su planta en Marcy-l'Étoile, Francia. Johnson & Johnson llegó a un acuerdo similar con Merck, que utilizará sus instalaciones en Estados Unidos para producir componentes, fórmulas y llenar viales de la vacuna del primero. Takeda, por su parte, cedió temporalmente la capacidad de manufactura que tenía reservada en una planta de Alemania, para que Johnson & Johnson haga uso de ella y sea capaz de alcanzar sus metas de producción. AstraZeneca y la Universidad de Oxford firmaron un convenio con la empresa argentina mAbxience y la mexicana Liomont para la producción, envasado y distribución en América Latina. El acuerdo fue financiado principalmente por la Fundación Carlos Slim.^{52 53 54 55 56}

Estos ejemplos distan de ser los únicos. Según la IFPMA, existen 256 convenios de manufactura y producción para vacunas de covid-19. Todos son una muestra del vibrante ecosistema de colaboración que se ha generado en torno a la búsqueda de respuestas frente a la covid-19. Gracias a él, la producción para vacunas contra covid-19 pasará de cero a 10,000 millones de dosis en 2021. Si se toma en cuenta que antes de la pandemia se contaba con la capacidad, a nivel mundial, para producir 3,500 millones de dosis de vacunas para otras enfermedades cada año, se puede apreciar la magnitud del salto que se espera conseguir.^{57 58}

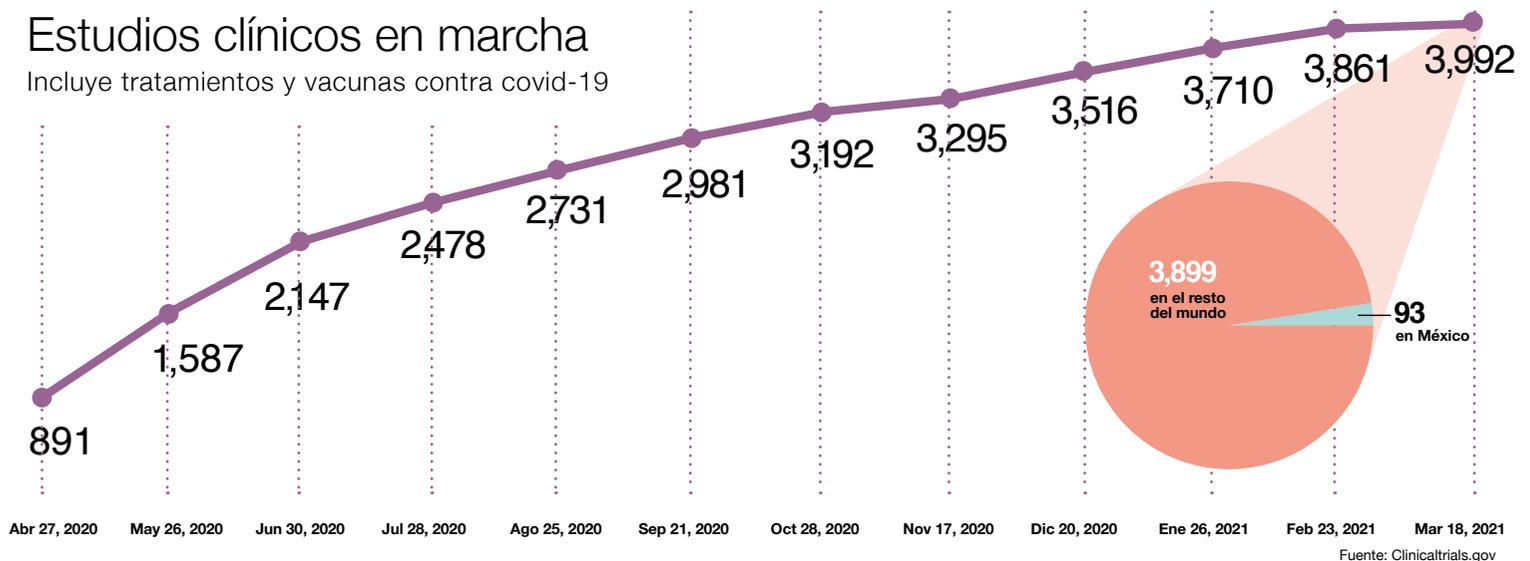
A mediados de marzo de 2021 se han aplicado más de 420 millones de dosis de las distintas vacunas en todo el mundo; más de 5 millones en México.⁵⁹

A pesar de los rápidos avances, muchas incógnitas persisten en torno a las vacunas: si impiden que las personas que las han recibido propaguen el virus; cuánto tiempo confieren protección; qué porcentaje de la población debe estar vacunada para alcanzar la llamada inmunidad de rebaño; si serán efectivas contra las variantes del SARS-CoV-2 que han aparecido y que, previsiblemente, seguirán apareciendo. Todas estas preguntas son objeto de investigación por parte de la industria biofarmacéutica, la academia y las instituciones sanitarias.⁶⁰



Estudios clínicos en marcha

Incluye tratamientos y vacunas contra covid-19



Lo mucho que se ha aprendido en el camino tendrá impactos en la innovación más allá de la pandemia. Los datos arrojados por los vastos y numerosos ensayos clínicos permitirán entender mejor las respuestas inmunes del organismo. El éxito obtenido con el desarrollo de vacunas de ARNm podría implicar que este enfoque se utilice para producir vacunas para otras enfermedades, con mayor velocidad y a un menor costo. Este efecto podría incluso extenderse a las terapias génicas. Se habla de desarrollar una vacuna "pan-virus", que, al fomentar la creación de anticuerpos ampliamente neutralizantes, sería capaz de actuar contra diversas cepas de virus emparentados entre sí. Tales vacunas podrían fabricarse con antelación y ser desplegadas ante la aparición de un nuevo patógeno con potencial pandémico.^{61 62}

La pandemia podría tener efectos duraderos en el modo en que la industria biofarmacéutica enfrenta el desarrollo de nuevos medicamentos. Mediante el trabajo en conjunto con agencias reguladoras, empresas y pacientes, y aprovechando las numerosas herramientas digitales que se han desplegado en medio de la crisis, los calendarios de desarrollo podrían acortarse en 500 días o más. Y, quizás lo más importante, la industria biofarmacéutica ha vuelto a constatar la importancia de la colaboración, que podría servir para atender desafíos futuros.⁶³

Al momento de publicar este texto, no sabemos si la covid-19 dejará de ser una amenaza para la salud global, ni cuándo ocurrirá eso. El uso continuo del cubrebocas, la distancia social y el confinamiento, elementos distintivos de la nueva normalidad, seguirán con nosotros. Pero lo que es claro hoy, y no lo era hace 14 meses, es que la pandemia tendrá un fin, y que muchas vidas se salvarán gracias a la innovación que no se detiene.

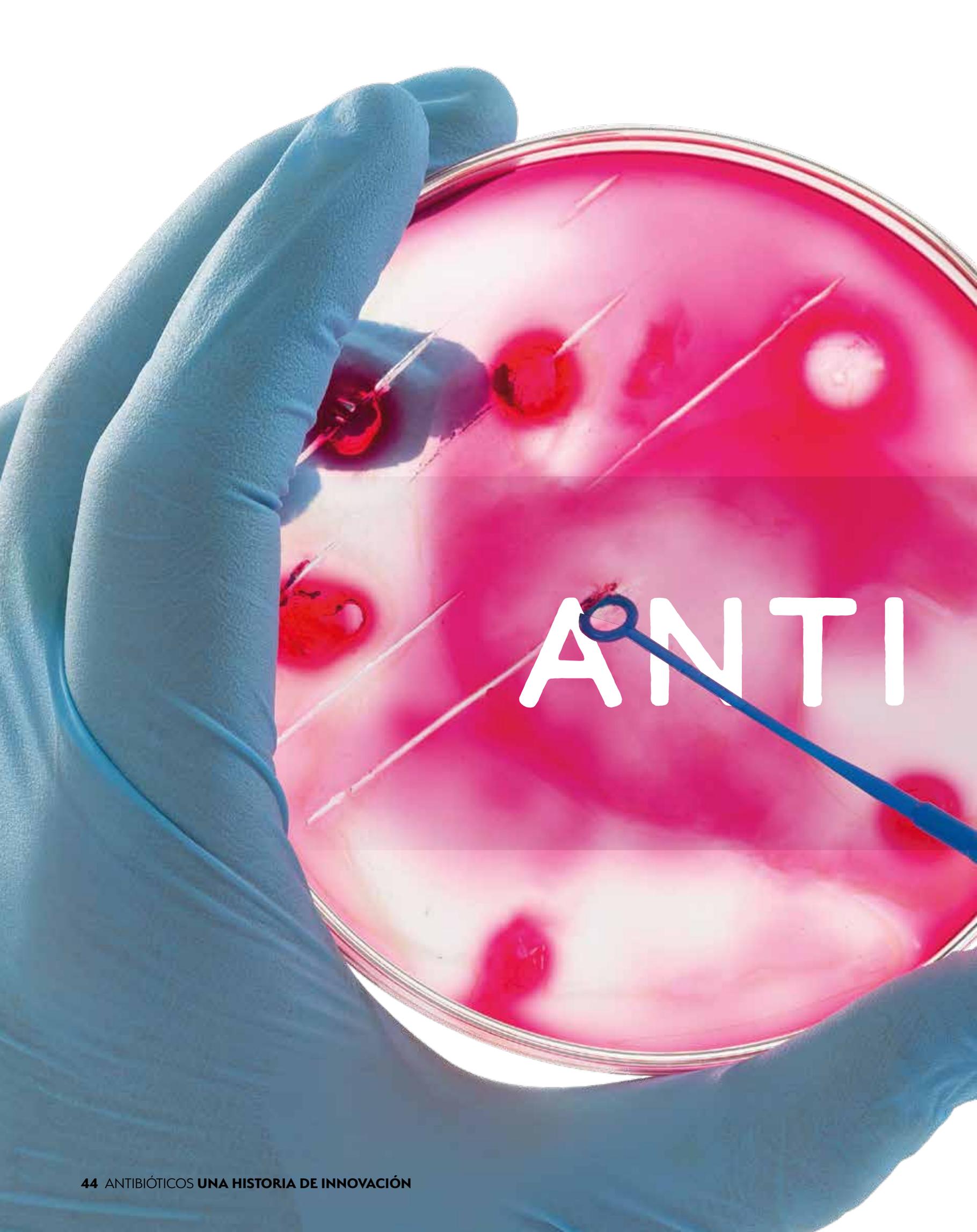


Referencias

- 1** UPDATED: Timeline of the Coronavirus, en Think Global Health. Actualizada el 21 de enero de 2021. Consultada el 6 de marzo de 2021. <https://bit.ly/2O0lyPb>
- 2** Organización Mundial de la Salud, Listings of WHO's response to COVID-19. Actualizada el 28 de diciembre de 2020. Consultada el 6 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3ccdwf9>
- 3** Wevers, B. A., & van der Hoek, L. (2009). Recently discovered human coronaviruses. *Clinics in laboratory medicine*, 29(4), 715–724. <https://bit.ly/3sVG4Ql>
- 4** Almeida, J. D., & Tyrrell, D. A. (1967). The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *The Journal of general virology*, 1(2), 175–178. <https://bit.ly/38AZ4MTzTop>
- 5** Organización Mundial de la Salud. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – The Kingdom of Saudi Arabia. 24 de enero de 2020. Consultado el 7 de marzo de 2021. <https://bit.ly/2OtTYu>
- 6** Byambasuren, Cardona et al., Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis. *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada*, 2020. <https://bit.ly/3t2pR9>
- 7** Our World in Data, Country-by-country data on mortality risk of the COVID-19 pandemic. Consultado el 7 de marzo de 2021.
- 8** National Institutes of Health, Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. Última actualización el 17 de diciembre de 2020. Consultado el 7 de marzo de 2021. <https://bit.ly/30p9f2i>
- 9** Paul Blacke y Divyanshi Wadhwa, “2020 Year in Review: The impact of COVID-19 in 12 charts”, World Bank Blogs, 14 de diciembre de 2020. Consultado el 6 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3t1dWMD>
- 10** Johnson & Johnson, “Johnson & Johnson Announces Collaboration with U.S. Department of Health & Human Services to Accelerate Development of a Potential Novel Coronavirus Vaccine”, boletín de prensa, 11 de febrero de 2020. Consultado el 10 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3bFnSFr>
- 11** Pfizer, “Pfizer and BioNTech to Co-Develop Potential COVID-19 Vaccine”, boletín de prensa, 17 de marzo de 2020. Consultado el 10 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3t6xj6u>
- 12** Oxford Vaccine Group, “Covid-19 vaccine development”, 18 de marzo de 2020. Consultado el 10 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3bAGkir>
- 13** AstraZeneca and Oxford University announce landmark agreement for COVID-19 vaccine. Boletín de prensa, 30 de abril de 2020. Consultado el 10 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3clKS7>
- 14** OMS, DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines, 23 de abril de 2020. Consultado el 10 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3qCMB10>
- 15** Mayo Clinic. Covid-19 vaccines: Get the facts. 6 de marzo de 2021. Consultado el 13 de marzo de 2021. <https://mayoclinic.org/3qFPpuB>
- 16** Rein Verbeke et al. Three decades of messenger RNA vaccine development, *Nano Today*, Volume 28, 2019. <https://bit.ly/3cvqUem>
- 17** Pardi, N., et al. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 17, 261–279 (2018). <https://bit.ly/38Dk3hP>
- 18** Damian Garde y Jonathan Saltzman, “The story of mRNA: How a once-dismissed idea became a leading technology in the Covid vaccine race”, en STAT news, 10 de noviembre de 2020. Consultado el 13 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3clwhHt>
- 19** University of Oxford, About the Oxford covid-19 disease. 19 de julio de 2020. Consultado el 13 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3rK0dZO>
- 20** Ura, T., Okuda, K., & Shimada, M. (2014). Developments in Viral Vector-Based Vaccines. *Vaccines*, 2(3), 624–641. <https://bit.ly/3eASRnD>
- 21** Ryan Cross, Adenoviral vectors are the new COVID-19 vaccine front-runners. Can they overcome their checkered past?, en Chemical & Engineering News, 12 de mayo de 2020. Consultado el 13 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3bLNMHe>
- 22** Johnson & Johnson, COVID-19 Update: Your Latest Questions About Johnson & Johnson's Investigational Vaccine Candidate Answered, 5 de enero de 2021. Consultado el 13 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3qM5yOS>
- 23** GAVI. The Vaccine Alliance. There are four types of COVID-19 vaccines: here's how they work. Consultado el 13 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3bK3XoP>
- 24** Sanofi, How Sanofi COVID-19 Vaccine Candidates Are Designed. Diciembre de 2020. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3vyK5wC>
- 25** OMS, World experts and funders set priorities for covid-19 research. 12 de febrero de 2020. Consultado el 14 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3bM6RsX>
- 26** OMS, Acelerador del acceso a las herramientas contra la COVID-19. Consultado el 14 de marzo de 2021. <https://bit.ly/30JT8ws>
- 27** IFPMA, Pharma industry body joins as founding partner a new global collaboration to accelerate the development, production and equitable access to new COVID-19 tools. 24 de abril de 2020. Consultado el 14 de marzo de 2021. <https://bit.ly/38Ft1er>
- 28** CoVax, Wave of deliveries brings total CoVax doses shipped to 12 million. 5 de marzo de 2021. Consultado el 14 de marzo de 2021. <https://bit.ly/30JG8ag>
- 29** IFPMA, Global Biopharmaceutical Industry Commitment to Address Coronavirus Public Health Crisis. 19 de marzo de 2020. Consultado el 14 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3vp7G2U>
- 30** IFPMA. Global Biopharmaceutical Industry Commitment to Address Coronavirus Public Health Crisis. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3li4xNw>
- 31** Gilead, Gilead Announces Results From Phase 3 Trial of Remdesivir in Patients With Moderate covid-19. Boletín de prensa, 1 de junio de 2020. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3rTaH9g>
- 32** Food and Drug Administration, FDA Approves First Treatment for covid-19. Boletín de prensa, 22 de octubre de 2020. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3tqEF58>
- 33** Cofepris, Cofepris emite autorización para uso de emergencia de remdesivir. Boletín de prensa, 12 de marzo de 2021. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3qKYdii>
- 34** Gilead, Development of remdesivir fact sheet. 2020. Consultada el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3thLh5w>



- 35** Cofepris. El CMN de la COFEPRIS informa sobre los resultados de votación para la opinión de los medicamentos Bamlanivimab y Baricitinib. 16 de marzo de 2021. Consultado el 16 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3eQiwZH>
- 36** Lilly. Baricitinib Receives Emergency Use Authorization from the FDA for the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19. 19 de noviembre de 2020. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/38PVFTU>
- 37** Lilly. Emergency Use Authorization (EUA) for the Treatment of COVID-19. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3cO3dhL>
- 38** GSK, GSK and Vir Biotechnology enter collaboration to find coronavirus solutions. Boletín de prensa, 6 de abril de 2020. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3cYNsoj>
- 39** GSK, Vir Biotechnology and GSK announce VIR-7831 reduces hospitalisation and risk of death in early treatment of adults with COVID-19. Boletín. 10 de marzo de 2021. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/30VKYBs>
- 40** IFPMA. Global Biopharmaceutical Industry Commitment to Address Coronavirus Public Health Crisis. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3li4xNw>
- 41** Philip Ball, The lightning-fast quest for covid vaccines — and what it means for other diseases, en Nature, 18 de diciembre de 2020. Consultado el 13 de marzo de 2021. <https://go.nature.com/3csawv7>
- 42** Rachel Arthur, "Inside the Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine trial: 'We knew the world was watching and waiting for results'", en Biopharma Reporter, 3 de marzo de 2021. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3InCNXN>
- 43** Pfizer, Pfizer and BioNTech Conclude Phase 3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate, Meeting All Primary Efficacy Endpoints. Boletín de prensa, 18 de noviembre de 2020. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/38HOnI5>
- 44** Food and Drug Administration, FDA Takes Key Action in Fight Against COVID-19 By Issuing Emergency Use Authorization for First COVID-19 Vaccine. Boletín de prensa, 11 de diciembre de 2020. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/2NjTVB9>
- 45** Cofepris, La Cofepris otorga autorización para uso de emergencia a vacuna para prevenir la enfermedad por coronavirus (covid-19). Boletín de prensa, 11 de diciembre de 2021. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/2POHpaY>
- 46** Pedro M. Folegatti et al., Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial, *The Lancet*, 20 de julio de 2020. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3bOcoPO>
- 47** AstraZeneca, Interim analysis showed vaccine is effective at preventing COVID-19, with no severe cases and no hospitalisations more than 21 days after first injection. Boletín de prensa, 8 de diciembre de 2020. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3lkhmC>
- 48** Department of Health and Social Care, Oxford University/AstraZeneca vaccine authorised by UK medicines regulator. Boletín de prensa, 30 de diciembre de 2020. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/2OARMBF>
- 49** Secretaría de Salud. Se aprueba vacuna de AstraZeneca contra COVID-19 para uso de emergencia en México. Boletín de prensa, 4 de enero de 2021. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3qQklrO>
- 50** Sanofi, Sanofi's Two Vaccine Candidates against COVID-19. 12 de marzo de 2021. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/2Qh7By5>
- 51** Secretaría de Relaciones Exteriores. Arriban a México dosis de vacunas para la fase III del ensayo clínico de CureVac. Boletín de prensa. 27 de enero de 2021. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/30NlKm0>
- 52** Bayer, CureVac and Bayer join forces on COVID-19 vaccine candidate CVnCoV. Boletín de prensa, 7 de enero de 2021. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3vpWfaZ>
- 53** Sanofi, Sanofi to provide manufacturing support to Johnson & Johnson for their COVID-19 vaccine to help address global supply demands. Boletín de prensa, 22 de febrero de 2021. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3bPjFPr>
- 54** Merck. Merck to Help Produce Johnson & Johnson's COVID-19 Vaccine; BARDA to Provide Merck With Funding to Expand Merck's Manufacturing Capacity for COVID-19 Vaccines and Medicines. Boletín de prensa, 2 de marzo de 2021. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/30MCZqk>
- 55** Takeda grants J&J German production capacity for COVID-19 shot, en Reuters, 15 de marzo de 2021. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://reuters/2OBsROJ>
- 56** mAbxience. Acuerdo con AstraZeneca para la producción de la vacuna contra el covid-19. 17 de agosto de 2020. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3rUu6Xm>
- 57** IFPMA. Global Biopharmaceutical Industry Commitment to Address Coronavirus Public Health Crisis. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3li4xNw>
- 58** IFPMA. Meeting discusses COVID-19 vaccine manufacturing bottlenecks that must be urgently tackled for C19 vaccine output to reach its full potential. 9 de marzo de 2021. Consultado el 15 de marzo de 2021.
- 59** Our World in Data. Covid-19 vaccine doses administered. Consultado el 20 de marzo de 2021. <https://bit.ly/3vsFSup>
- 60** Centers for Disease Control and Prevention, Key Things to Know About COVID-19 Vaccines. 8 de marzo de 2021. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://bit.ly/390ogfZ>
- 61** Philip Ball, The lightning-fast quest for covid vaccines — and what it means for other diseases, en Nature, 18 de diciembre de 2020. Consultado el 13 de marzo de 2021. <https://go.nature.com/3csawv7>
- 62** Dennis R. Burton y Eric J. Topol, "Variant-proof vaccines—invest now for the next pandemic", en Nature, 8 de febrero de 2021. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://go.nature.com/2OzT9Re>
- 63** McKinsey & Company, Biopharma 2020: A landmark year and a reset for the future. 8 de enero de 2021. Consultado el 15 de marzo de 2021. <https://mck.co/3vvWscC>



ANTI



BIÓTICOS

Una revolución amenazada por la resistencia

1905

Paul Ehrlich sintetiza el salvarsan, primer agente antimicrobiano.

1928

Alexander Fleming descubre la penicilina.

1937

Gerhard Domagk descubre la sulfanilamida.

1941

Florey y Chain usan por primera vez la penicilina para tratar a un ser humano.

EL CAMINO RECORRIDO

La era de los antibióticos arrancó con el siglo XX. Al observar que la anilina, una tintura azul, coloreaba con tonalidades diferentes los distintos tipos de célula de un tejido humano, el médico alemán Paul Ehrlich concibió la idea de una sustancia química que, al ser administrada a una persona enferma, atacara a los microorganismos ajenos sin dañar los tejidos del propio organismo, a la manera de una “bala mágica”.

En 1905, Ehrlich decidió poner su hipótesis en acción. Empezó a probar derivados de atoxyl, un compuesto de arsénico, en busca de una mezcla que atacara de manera eficaz a la *Treponema pallidum*, la bacteria causante de la sífilis, que en aquel momento era un serio problema de salud pública en Europa. Eventualmente encontró una preparación efectiva: el salvarsan, que puede considerarse el primer agente antimicrobiano. Si a comienzos del siglo xx la sífilis era la causa del 10% de las admisiones al hospital en Alemania, entre 1919 y 1928 su incidencia se redujo en 70%. Este episodio sirvió como la primera evidencia de que la quimioterapia, la administración de sustancias químicas para tratar distintas afecciones, tenía un futuro prometedor.^{1,2,3}

467

proyectos en desarrollo en frases preclínica y clínica para prevenir y tratar infecciones resistentes.

Pero el trabajo de Ehrlich también contribuyó a crear un modelo para probar de manera sistemática agentes químicos, que la industria farmacéutica adoptaría y mejoraría con el paso de los años. Desde 1927, Gerhard Domagk encabezó un esfuerzo a gran escala para probar cientos de sustancias en busca de propiedades antibacteriales. En 1931, su equipo encontró que un pigmento azoico –un tipo de colorante industrial– llamado sulfamidocrodoisina tenía esos efectos cuando se le aplicaba en cultivos bacteriales. Su eficacia se comprobó al usarla en ratones.

En 1935, Domagk dio a conocer los resultados de sus investigaciones sobre el uso de la sustancia, que bautizó como prontosil, para el tratamiento de distintas infecciones. Para ese momento, ya se había descubierto que el ingrediente activo del prontosil era la sulfanilamida, un compuesto sintetizado veinte años atrás. Diversas empresas en el mundo tomaron nota del descubrimiento e hicieron formulaciones propias. Surgieron así las sulfamidadas o sulfas.⁴

Se estima que entre los últimos años de la década de los 30 y los primeros de la década de los 40 se sintetizaron 5 mil compuestos de esta clase, aunque solo unos 20 de ellos fueron eficaces. La sulfapiradina se usó para tratar la neumonía, mientras que la sulfaguanadina ayudó a hacer frente a la disentería.⁵

Aunque en la práctica el término antibiótico se usa para referirse a todas las sustancias que matan a las bacterias, en sentido técnico los antibióticos son solo aquellos derivados de bacterias u hongos. Las sulfas y el salvarsan, al ser compuestos sintéticos, son clasificados como antibacterianos. El primer antibiótico llegaría en 1928. Fue en ese año que Alexander Fleming descubrió la penicilina, cuando una muestra de bacterias que tenía bajo observación se contaminó de manera fortuita con *Penicillium notatum*. Este moho, notó Fleming, producía una sustancia que impedía el crecimiento de las bacterias. El científico inglés estudió la penicilina in vitro, pero no profundizó en sus investigaciones.

La dificultad de experimentar con penicilina, debido a las escasas cantidades disponibles, fue resuelta en 1939, cuando Florey y Chain idearon un método para purificarla en mayor escala. En 1940 dieron a conocer los resultados de pruebas in vitro e in vivo que demostraban que la sustancia era efectiva contra distintos tipos de estreptococos y estafilococos. En 1941 la usaron por primera vez para tratar a un paciente humano: un policía que, luego de hacerse una herida de apariencia inofensiva en la cara con una rama de rosal, sufría una infección generalizada. Sin antibióticos, muy probablemente habría muerto. Pero a los pocos días de recibir una inyección de penicilina estaba en franca mejoría. La penicilina con que contaban los médicos se agotó antes de que pudieran librarlo totalmente de la infección, por lo que murió dos meses más tarde. No obstante, tratamientos posteriores confirmaron la gran eficacia de este medicamento.⁶

1939-1960 A través de la plataforma de Waksman son descubiertos 90% de los antibióticos con uso clínico conocidos.

1942

La penicilina llega a México.

1944

La estreptomina, encontrada por Schatz, es el primer antibiótico eficaz contra la tuberculosis.

1945

Fleming advierte sobre el peligro de la resistencia antimicrobiana.

1964

La cefalotina, primera cefalosporina, llega al público.

En 1930, 47% de las muertes en México se debían a enfermedades infecciosas. Para 1950, tras la llegada de la penicilina, esa cifra bajó a 34%.

Los antibióticos tuvieron su prueba de fuego en la Segunda Guerra Mundial. Con el recuerdo de la Primera Guerra Mundial –en la cual, según cálculos, el 70% de las muertes se debieron a heridas infectadas– Estados Unidos e Inglaterra consiguieron producir y llevar a los campos de batalla grandes cantidades de sulfamidas y penicilina. Desde 1941, las primeras fueron ampliamente usadas para tratar heridas e infecciones comunes entre los soldados, como la disentería y la gonorrea; también se les usó para tratar a los civiles. Su eficacia comenzó a declinar hacia 1943, cuando su uso indiscriminado provocó las primeras manifestaciones de resistencia antimicrobiana.

Entre 1941 y 1944, dos agencias estadounidenses –la Office of Scientific Research and Development y la War Production Board– coordinaron los esfuerzos científicos para estudiar la utilidad de la penicilina en la medicina militar, y supervisaron una gran movilización de recursos para que al menos 20 laboratorios farmacéuticos fueran capaces de producirla a gran escala. Para 1944, la penicilina había reemplazado a las sulfamidas, gracias a su mayor potencia y efectividad. Si en 1941 se extraía en pequeñas cantidades y con métodos casi artesanales, dentro de pequeños laboratorios, para 1944, existían 21 fábricas con la capacidad de fermentar y refinar miles de litros de la sustancia.

La producción de penicilina en Estados Unidos saltó de 21 mil millones de unidades en 1943, a 1.6 billones en 1944 y a más de 6.8 billones en 1945. En marzo de ese año estuvo disponible comercialmente. La penicilina catalizó el nacimiento de la industria farmacéutica moderna.^{7,8,9}

En México, la penicilina fue usada por primera vez en 1942, y desde 1944 empezó a introducirse bajo control del gobierno. En 1945 se permitió su comercialización, aunque en los primeros años circuló de manera limitada, bajo estricta supervisión médica y en ámbitos hospitalarios. En la década de 1950, tras la instalación en México de plantas empaquetadoras de algunos de los laboratorios productores estadounidenses, estuvo abiertamente disponible al público.

Desde mediados de los años 30 se hicieron en el país grandes esfuerzos que cambiaron el panorama de la salud pública en el país, entre ellos, las campañas nacionales contra la tuberculosis, el paludismo, la vacunación masiva contra la viruela, la construcción de hospitales y la dotación de servicios de agua y drenaje. Como resultado, entre 1940 y 1960 la esperanza de vida al nacer aumentó en casi 20 años, pasando de 38.8 a 57.5 años. Si en 1930, 47% de las muertes registradas se debían a enfermedades infecciosas, para 1950 eran 34.6%. En 1940, el 1.1% del total de defunciones en México fueron causadas por infecciones bacterianas controlables con penicilina, específicamente sífilis y difteria. Para 1950 constituyeron el 0.6%, y en 1960 apenas el 0.3%.¹⁰

A partir de 1939, Selman Waksman puso en marcha una plataforma para estudiar los actinomicetos –una clase de bacterias que crecen en los suelos y son responsables de la descomposición de la bacteria orgánica– en busca de sustancias naturales con propiedades antibacterianas. De manera sistemática, el científico y su equipo probaron muestras aisladas de estos microbios terrestres en distintos medios de cultivo, para identificar si en torno a ellos surgía una zona de inhibición en la que no crecieran otros microorganismos. De encontrarla, probaban la muestra sobre tipos distintos de bacterias patógenas. Siguiendo este método, ya en 1940 identificaron la actinomicina, producida por una especie de *Actinomyces*, uno de los géneros de los actinomicetos. Aunque la actinomicina mostró que tenía efectos inhibitorios sobre distintos tipos de bacterias, las pruebas in vivo mostraron que era demasiado tóxica para su uso en humanos. Dos años más tarde dieron con la estreptomina, otro compuesto prometedor proveniente del *Actinomyces lavendulae*, que fue dejado de lado por sus efectos tóxicos retardados.^{11,12}

En 1944, Albert Schatz, investigador del equipo de Waksman, halló la estreptomina en una cepa de *Actinomyces griseus*. Como la estreptomina, la estreptomina era capaz de inhibir las dos grandes clases de bacterias: Gram positivas y Gram negativas. La penicilina, pese a su gran eficacia, no tenía mayores efectos sobre las Gram negativas, entre las que se encuentra el *Mycobacterium tuberculosis*, que causa la tuberculosis. Las pruebas en animales infectados con tuberculosis mostraron, por el contrario, que la estreptomina acababa con la infección y era tolerada.

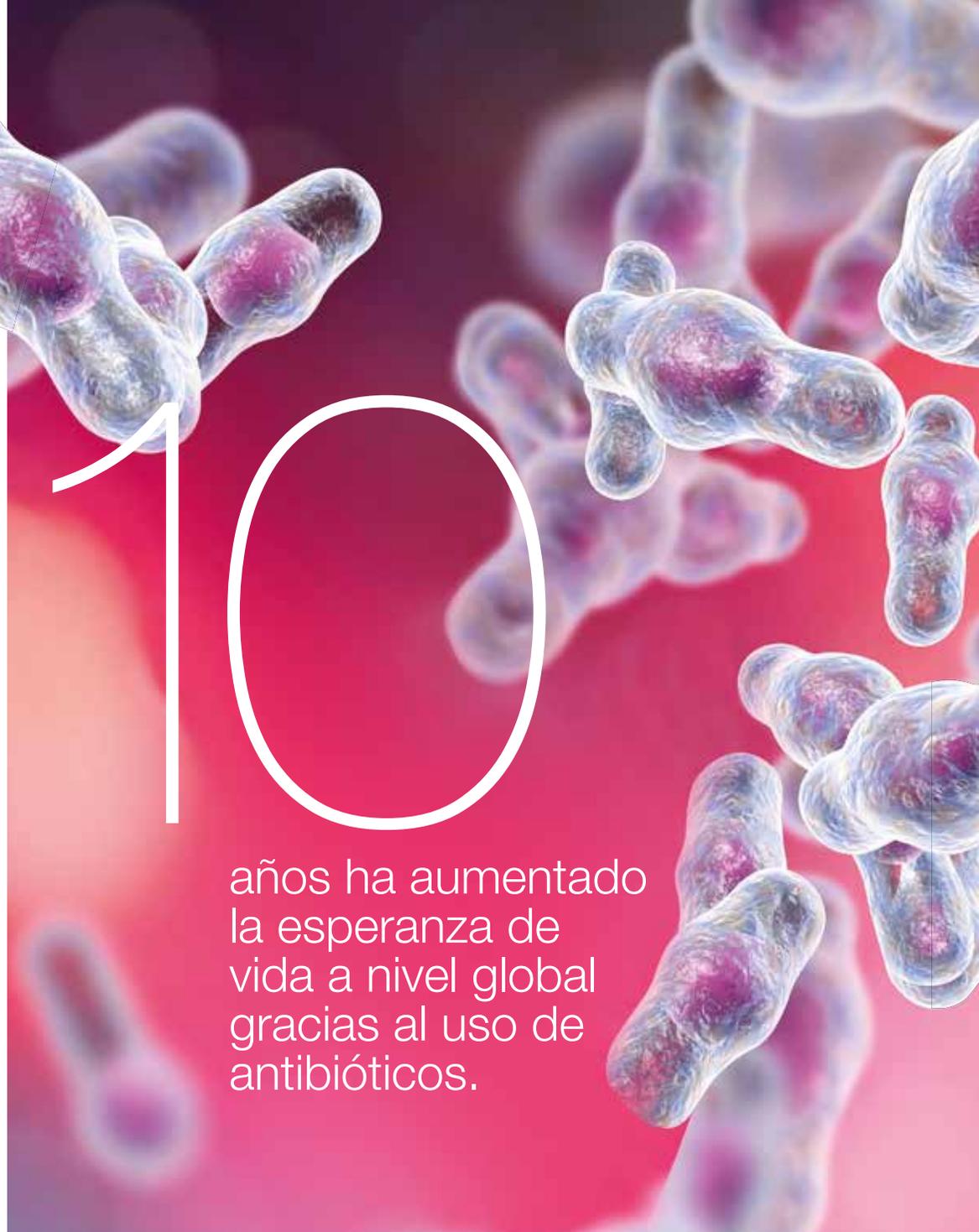
1981

Científicos de veinte países alertan sobre el uso indiscriminado de antibióticos.

La tuberculosis ha acompañado al ser humano desde tiempos remotos, pero se convirtió en una enfermedad común cuando, a lo largo del siglo XIX, la urbanización acelerada llevó a grandes poblaciones a vivir en condiciones de hacinamiento. Si bien en la primera mitad del siglo XX se desarrollaron técnicas para su detección y tratamiento, aún en los años 40 la enfermedad era la principal causa de muerte entre jóvenes adultos en Estados Unidos y Europa. En México causaba alrededor de 50 mil fallecimientos, y en 1950 era la séptima causa de muerte.^{13 14}

En noviembre de 1944, la primera persona enferma con tuberculosis recibió estreptomina. Fue dada de alta al cabo de un tratamiento prolongado, sin signos de la infección. Así, la estreptomina fue el primer medicamento efectivo para tratar esta enfermedad. A pesar de sus buenos resultados, tenía limitaciones. Debía administrarse por medio de inyecciones dolorosas y podía llegar a afectar el oído interno. A lo largo de la década de los 50 se pusieron en práctica terapias combinadas, primero con ácido paraaminosalicílico y después con isoniazida, una sustancia sintetizada en 1951, a partir de compuestos descubiertos por Domagk en Alemania. Esta terapia triple permitía una tasa de curación de 90% a 95% de los pacientes. Fue utilizada durante varios años, y abandonada conforme la aparición de cepas resistentes obligó a usar nuevos esquemas de tratamiento.^{15 16 17}

A lo largo de 20 años, distintas compañías farmacéuticas utilizaron el método trazado por Waksman en busca de nuevos antibióticos. Se estima que fueron estudiadas unas 10 mil cepas de microbios, fundamentalmente actinomicetos, traídos de todos los rincones del planeta. De ellas se obtuvieron 14 clases nuevas, 90% de los antibióticos con uso clínico conocidos hasta hoy.



años ha aumentado la esperanza de vida a nivel global gracias al uso de antibióticos.

Entre los antibióticos que fueron producto de esta plataforma se cuenta el cloranfenicol, aislado en 1947 de una cepa de *Streptomyces venezuelae*, que fue el primer antibiótico de amplio espectro –es decir, capaz de actuar contra una vasta gama de organismos patógenos–, y probó su efectividad cuando ayudó a controlar serios brotes de tifus en Malasia y Bolivia. En los años 50 se le usó para tratar condiciones tan variadas como acné, bronquitis y meningitis, pero el descubrimiento de efectos tóxicos provocó que su uso fuera limitado desde los años 60.

Del *Streptomyces aureofaciens* se extrajo la clortetraciclina, introducida en 1948. Fue la primera de las tetraciclinas, clase de antibióticos de amplio espectro a la que también pertenecen la oxitetraciclina y la tetraciclina. Fue usada contra las infecciones por rickettsias, *Vibrio cholerae* (cólera) y *Mycoplasma pneumoniae*. Los macrólidos llegaron en 1949 con la eritromicina, producida por *Saccharopolyspora erythraea* y efectiva contra bacterias Gram positivas, comunes en infecciones respiratorias y de la piel. Los glicopéptidos comenzaron en 1958 con la vancomicina, extraída de una muestra de *Streptomyces orientalis* procedente de Borneo. Durante mucho tiempo fue usada como último recurso contra cepas resistentes de *Staphylococcus aureus*.^{18 19 20}

1990

La búsqueda de agentes que inhiban la expresión de genes bacterianos no arroja ningún agente prometedor.

1995

Dinamarca es el primer país que monitorea de forma sistemática el uso de antibióticos.

2007

La OMS presenta su Estrategia mundial para contener la resistencia a los antimicrobianos.

En muchos casos, la plataforma de Waksman dio como resultado andamiajes moleculares que tenían la capacidad para atacar a ciertos microorganismos patógenos, pero no tenían suficiente eficacia terapéutica y seguridad. De la modificación de estas sustancias surgieron variedades semisintéticas de los antibióticos. Los betalactámicos, derivados semisintéticos de la penicilina, son una clase que comprende el 60% de los antibióticos para uso humano. Entre ellos se encuentran distintos tipos de penicilina, las cefalosporinas, los carbapenémicos y los monobactámicos. La primera cefalosporina fue extraída de un cultivo de *Cephalosporium acremonium* en 1948, pero no fue sino hasta 1964 que la cefalotina, el primer antibiótico de esta clase, estuvo comercialmente disponible. Desde entonces se han desarrollado cinco generaciones de cefalosporinas.²¹



La resistencia antimicrobiana ocurre cuando las bacterias son capaces de derrotar a los antibióticos que han sido diseñados para acabar con ellas. Desde los inicios de la era de los antibióticos se sabía que algunas bacterias son naturalmente resistentes a ciertos tipos de antibióticos y susceptibles a otros.

La experimentación y el uso mostrarían que, al ser expuestas a distintos antibióticos, ciertas cepas de bacterias adquieren resistencia a ellos. Existen varios mecanismos a través de los cuales esto ocurre. Las bacterias pueden restringir la entrada de los antibióticos limitando los puntos de acceso en sus membranas. También pueden producir bombas en la pared celular, que son capaces de expulsar a los antibióticos que intentan atravesarla.

En ocasiones, los microbios modifican o destruyen a los antibióticos mediante enzimas que destruyen su estructura química. La bacteria *Klebsiella pneumoniae*, por ejemplo, produce carbapenemasas, que descomponen a los carbapenémicos y otros betalactámicos. Por último, muchos antibióticos están diseñados para identificar y destruir ciertas partes, o blancos, de una bacteria. Estas pueden mutar para cambiar estos blancos, de modo que el antibiótico no funcione como debe. Incluso pueden modificar su funcionamiento, desarrollando procesos que no requieran de esas proteínas blanco.²²

Las bacterias, gracias a su versatilidad genética, pueden cambiar y reproducirse muy rápidamente. En términos evolutivos, una bacteria que existía en la era previa a los antibióticos es tan cercana a una bacteria que existe hoy como el ser humano moderno lo es al *Dyropithecus*, ancestro común de los simios y el ser humano, que vivió hace 30 millones de años.²³

Al recibir el premio Nobel, en 1945, Fleming había advertido del peligro de que un uso inadecuado de antibióticos, como la administración de dosis insuficientes, fomentara la proliferación de microorganismos resistentes a la penicilina. En los años 40 y 50 ya se constató el avance de una de las primeras bacterias resistentes, el *Staphylococcus aureus*. Además, se pudo observar que la resistencia a las principales clases de medicamentos ocurría de forma paralela a su introducción. La resistencia a la estreptomocina, por ejemplo, se conoció en el mismo año de su introducción; la resistencia a la eritromicina se conocería en 1955, y a la vancomicina en 1960.

Durante años, la innovación avanzó más rápido que la resistencia antimicrobiana, pues el constante descubrimiento de nuevas clases de medicamentos permitía superar la resistencia adquirida frente a las clases más antiguas. Pero el descubrimiento de nuevas clases cayó de forma notoria después de los años 60, cuando la plataforma de Waksman dejó de arrojar resultados novedosos.

Esta desaceleración vino acompañada de una comprensión creciente de la resistencia y sus implicaciones. En 1963, científicos japoneses encontraron que las características que permitían a una bacteria evitar el efecto de los antibióticos podían transmitirse entre distintas especies y cepas. En esos años también se reconoció el peligro de la transmisión de microbios resistentes de animales a los seres humanos, en el contexto de la ganadería industrial, donde desde los años 50 se usaban antibióticos para fomentar el crecimiento de los animales. También pudo observarse que la prevalencia de infecciones Gram negativas en pacientes hospitalizados iba en aumento. Esto ocurría al mismo tiempo que se desarrollaban intervenciones como la quimioterapia o el trasplante de órganos, en las cuales el uso de antibióticos es indispensable. Finalmente, diversos estudios advirtieron que el uso indiscriminado de antibióticos en la práctica clínica era frecuente y entrañaba peligros.^{24 25}

En 1981, 147 científicos de 20 países –6 de ellos mexicanos– firmaron una declaración conjunta respecto al uso inadecuado de los antibióticos a nivel mundial. Afirmaban que prácticas como la venta de antibióticos sin receta médica y su prescripción contra enfermedades para las cuales no son útiles podían conducir a una situación en la cual dejarían de ser eficaces para combatir enfermedades, y llamaban a establecer guías para su uso prudente, que deberían ser adoptadas a nivel internacional.²⁶

2003

La daptomicina es reevaluada e introducida para tratar ciertas infecciones resistentes.

2012

La FDA aprueba el uso de la bedaquilina contra la tuberculosis resistente.

2018

México decreta el carácter obligatorio de su estrategia contra la resistencia a los antimicrobianos.

La acción global contra el problema tardaría aún varios años en llegar. En 1995, Dinamarca fue el primer país en establecer un programa sistemático y continuo para el monitoreo del consumo de antimicrobianos y de la resistencia antimicrobiana en humanos y animales, y sería seguida por el resto de los países escandinavos. En 1994, la OMS convocó a la primera de numerosas reuniones de grupos de trabajo para abordar lo que ya era considerado un grave problema de salud pública, que culminarían con la presentación, en 2001, de su Estrategia mundial para contener la resistencia a los antimicrobianos. En México, el 5 de junio de 2018 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el acuerdo por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos. Con el nuevo siglo, la conciencia en torno al problema estaba bien difundida, y se empezaron a sentar las bases para hacerle frente.^{27 28}

Desde los años 60 no se ha desarrollado ninguna nueva clase de antibióticos de amplio espectro. Esto no significa que la innovación se detuviera. El avance siguió mediante la adopción de tres grandes estrategias. En primer lugar, se buscó expandir las clases conocidas de medicamentos, para hacerlas efectivas contra microorganismos resistentes a medicamentos anteriores dentro de la misma clase. Las penicilinas semisintéticas, como la meticilina, y las distintas generaciones de cefalosporinas, son ejemplos tempranos. Más recientes son las gliciliclinas, derivadas de la tetraciclina introducidas en 2005.

Cada año mueren 700 mil personas a causa de infecciones resistentes. De mantenerse la tendencia, podrían ser 10 millones en 2050.

Una segunda estrategia fue la búsqueda de inhibidores de los mecanismos de resistencia bacteriana. El ácido clavulánico, identificado en 1976 como producto residual del *Streptomyces clavuligerus*, es un inhibidor de la beta-lactamasa, una enzima producida por las bacterias que destruye la estructura química de los betalactámicos. El ácido clavulánico fue combinado con amoxicilina para proteger los efectos de esta. Tazobactam, otro de estos inhibidores, fue combinado con piperacilina en 1993. En 2017 fue sintetizada la vancomicina 3.0, una versión 25 veces más potente que la molécula original. Este compuesto aún no ha sido sometido a pruebas clínicas.²⁹

Una tercera estrategia fue la reevaluación de clases de antibióticos descubiertas en los años 50-60, y cuya investigación o utilización fueron abandonadas en favor de las clases conocidas. Una de estas clases es la de los inhibidores de las ARN polimerasas, un grupo de enzimas cuya función es crucial para la viabilidad de las bacterias. Las rifamicinas son el único grupo de medicamentos de esta clase que todavía se encuentra en uso; las mixopironinas, las holomicinas y las ripostatinas podrían ser objeto de mayores investigaciones. Otro ejemplo es la daptomicina, descubierta como producto del *Streptomyces roseosporus*. Su investigación clínica fue detenida en los años 80, pero retomada veinte años más tarde. Fue introducido en 2003 para tratar ciertas infecciones resistentes.^{30 31}

En los años 90, la secuenciación genómica permitió entender mejor el funcionamiento de las bacterias y concebir nuevos caminos para desarrollar agentes antibacterianos. En la segunda mitad de la década se estudiaron cientos de genes, en busca de aquellos que fueran cruciales para el funcionamiento de la bacteria, y se probaron compuestos que pudieran inhibir su expresión. Once años después, esta ruta de investigación fue abandonada, sin que diera como resultado la identificación de ningún agente prometedor.³²

Una de las últimas clases de antibióticos en ser descubierta es la de las diarilquinolinas. La primera de ellas, llamada bedaquilina, fue descrita por primera vez en 2004. En 2012, la FDA aprobó su uso contra la tuberculosis resistente como un tratamiento de último recurso, cuando las opciones tradicionales han fallado. En 2019 extendió su uso en personas de entre 12 y 18 años de edad. La bedaquilina fue el primer tratamiento nuevo contra la tuberculosis aprobado en 40 años. A pesar de los avances farmacéuticos, la tuberculosis sigue siendo la enfermedad infecciosa más letal en el mundo. Se estima que 1,700 millones de personas en el planeta están infectadas con *Mycobacterium tuberculosis*. Cada año 10 millones de ellas desarrollan tuberculosis, y 1.5 millones mueren por su causa.^{33 34}



EL FUTURO DE LA INNOVACIÓN

La forma más clara de explicar el impacto incalculable que los antibióticos han tenido para la humanidad es describir cómo era el mundo antes de su llegada. Las enfermedades infecciosas respiratorias y gastrointestinales eran un grave problema. En Estados Unidos, el 30% de las muertes estaban relacionadas con infecciones bacterianas. En México, estas enfermedades fueron las dos principales causas de muerte hasta la década de los 80; hoy ninguna enfermedad infecciosa de origen bacteriano se encuentra entre dichas causas. Hasta bien entrada la década de los 30, las infecciones por estreptococos eran una de las causas más comunes de muerte materna. Varios factores, como la introducción de medidas de higiene y el uso de antibióticos, permitieron que la tasa de muerte materna en Estados Unidos cayera de 379 por cada 100 mil nacidos vivos en 1940 a 37 en 1960. En México, en ese mismo lapso la tasa cayó de 536 a 193.^{35 36}

En realidad, las infecciones estaban al acecho. La contaminación de una herida que hoy no parecería problemática con una bacteria peligrosa podía desatar una infección que pusiera en riesgo la vida. La cirugía, por ello, entrañaba riesgos enormes, y muchas operaciones que hoy se realizan con regularidad no podrían llevarse a cabo sin antibióticos. Lo mismo puede decirse de tratamientos no quirúrgicos como la quimioterapia, que tienen un efecto inmunosupresor y por ello entrañan para quien los recibe el riesgo de contraer infecciones. También la supervivencia de personas que se encuentran en cuidados intensivos se vería seriamente amenazada sin antibióticos.³⁷

son los patógenos designados por la OMS como de prioridad crítica para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos.

El impacto de los antibióticos, pues, atraviesa distintas áreas de la salud: sirven como tratamiento directo o preventivo, atienden enfermedades que hoy se relacionan con la pobreza, pero también hacen posibles las intervenciones más avanzadas. La esperanza de vida en el mundo subió de 45.7 años en 1950 a 72.6 en 2019. Según algunos cálculos, el uso de antibióticos es responsable de 10 de los años ganados en ese lapso. A pesar de ello, aun hoy 5.7 millones de personas en países de ingreso bajo y medio mueren por falta de acceso a estos medicamentos.^{38 39}

Desde luego, estos avances no significan que las enfermedades infecciosas hayan desaparecido. En México, las infecciones respiratorias, intestinales y de las vías urinarias son las tres principales causas de enfermedad, pero son, en su mayor parte, susceptibles de tratamiento.

Sin embargo, la resistencia antimicrobiana amenaza este estado de cosas. Un influyente reporte encontró en 2016 que 700 mil personas en el mundo mueren cada año a causa de infecciones resistentes. De mantenerse las tendencias actuales, la cifra podría subir a 10 millones anuales en 2050. Para 2050, este problema podría causar pérdidas por 100 billones de dólares. En Estados Unidos, cada año 2.8 millones de personas contraen una infección resistente a antibióticos, y 35 mil de ellas mueren como consecuencia. En la Unión Europea, la cifra de muertes ronda las 25 mil al año. Aunque no se conoce con precisión la prevalencia de patógenos resistentes en Latinoamérica, se sabe que la resistencia a cefalosporinas en *Escherichia coli* va en aumento, y llega a ser el 60% en hospitales mexicanos.^{40 41}

Los esfuerzos por contener el avance de la resistencia antimicrobiana no han cesado. En 2015, la Asamblea Mundial de la Salud de la OMS acordó desarrollar un Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos, que persigue mejorar la conciencia pública y la comprensión sobre la resistencia a los antimicrobianos, reforzar los conocimientos a través de la vigilancia y la investigación, reducir la incidencia de las infecciones, utilizar de forma óptima los agentes antimicrobianos, y fomentar la inversión sostenible en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones. En concordancia con ese plan, México presentó en 2018 su Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos.^{42 43}

La OMS ha calculado que el 50% de los antibióticos se usan de manera inadecuada. En México, un estudio encontró que entre 60% y 80% de las personas que padecían infecciones respiratorias o gastrointestinales recibían antibióticos como tratamiento, cuando solo en 10 a 15% de los casos estaba justificado utilizarlos. También se ha encontrado que la falta de adherencia al tratamiento ocurre en el 55% de los casos. Hasta 2007 el 40% de los antibióticos se vendía sin receta médica y más del 70% de las infecciones virales en el país recibían tratamiento con antibióticos.^{44 45}

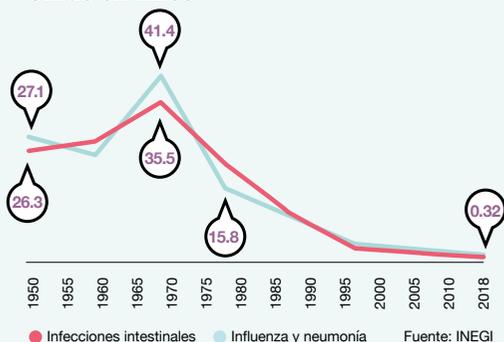
Muertes en México por enfermedades infecciosas y parasitarias

1950-2018
Cifras en miles



Muertes infantiles por las principales causas infecciosas

1950-2018
Cifras en miles



En México, en 2010 se emitió el Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos, con el que se consiguió poner un freno a la automedicación con antibióticos. Sigue siendo un reto mejorar la calidad de la prescripción. Estudios recientes han mostrado que antibióticos como la ceftriaxona, normalmente reservados para infecciones graves, son comúnmente recetados en casos que no ameritan su uso. Se estima que tres de cada cuatro muertes debidas a la resistencia antimicrobiana podrían evitarse con un gasto mínimo, a través de medidas tan simples como el lavado de manos y la prescripción prudente de antibióticos.^{46 47}

En 2017, la OMS identificó a 12 agentes patógenos, además de la tuberculosis, cuyo tratamiento es prioritario para evitar el avance de la resistencia antimicrobiana. Algunos de estos microbios son causantes de infecciones frecuentes, como la neumonía o las infecciones en las vías urinarias. Los *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacterias* son consideradas amenazas críticas porque son resistentes a casi todas las clases de antibióticos existentes. Plataformas de la industria, como la AMR Alliance, o que conjuntan esfuerzos públicos y privados, como Carb-X, trabajan para fomentar el desarrollo de antibióticos que hagan frente a esos y otros organismos patógenos. En 2018, los 56 miembros de la AMR Alliance invirtieron 1,600 millones de dólares en el desarrollo de 28 antibióticos y antifúngicos, 11 vacunas y 16 plataformas de diagnóstico, orientados al tratamiento de infecciones multirresistentes. El sector público invierte 500 millones de dólares en el mismo campo de investigación, de modo que la industria farmacéutica sigue siendo el financiador más importante en la búsqueda de opciones contra la resistencia antimicrobiana.^{48 49}

Tres de cada cuatro muertes debidas a la resistencia antimicrobiana podrían evitarse con medidas sencillas como la prescripción prudente de antibióticos.

La tuberculosis resistente es hoy la única epidemia de importancia de una enfermedad resistente que se propaga por vía aérea, y se estima que causa una tercera parte de las muertes debidas a la resistencia antimicrobiana en el mundo; unas 230 mil en 2017. Como sucede con la resistencia antimicrobiana en su conjunto, existe poco conocimiento público sobre la amenaza que representa la tuberculosis resistente, y la cantidad de recursos que se destinan a combatirla es insuficiente. Se requiere una acción decidida para poner los tratamientos innovadores al alcance de quienes los necesitan, así como para sostener la investigación y desarrollo de nuevas alternativas.⁵⁰

En 2019 había 42 nuevos antibióticos en distintas fases de pruebas clínicas a nivel mundial. De ellos, al menos 17 tienen potencial para tratar infecciones causadas por bacterias Gram negativas del tipo ESKAPE (de las especies *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacte*), contra las que aún existen pocos tratamientos. Otros 14 tienen actividad potencial contra Enterobacterias, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* productoras de beta lactamasa de espectro extendido resistente a carbapenémicos. Además, 11 de estos antibióticos podrían ser útiles en el tratamiento de la *Neisseria gonorrhoeae* y el *Clostridioides difficile*, también considerados críticos. Aunque la mayoría de estos antibióticos pertenecen a clases ya conocidas, como las tetraciclinas, los betalactámicos, los carbapenémicos y los fluoroquinolones, algunos pertenecen a clases nuevas, como la distamicina o los mimetizadores de la defensina. Históricamente, solo 1 de cada 5 medicamentos para enfermedades infecciosas ha recibido aprobación de la FDA, por lo que es necesario ampliar el número de medicamentos en desarrollo.^{51 52}

Entre estos medicamentos se encuentra ridinilazol, específico contra la infección de *C. difficile*, la cual es persistente y llega a ser fatal. Se estima que hay más de 1 millón de casos al año –y 23 mil muertes– en Estados Unidos. Un estudio en fase II demostró que es un tratamiento más efectivo que la vancomicina, el tratamiento habitual.

Combatir la tuberculosis resistente a antibióticos todavía es un objetivo importante. A nivel global hay más de 60 proyectos en desarrollo para este fin, incluyendo medicamentos y vacunas. Siete de ellos se encuentran en ensayos clínicos de fase III.⁵³

Los medicamentos en fase preclínica –que aún no han sido probados en humanos– ofrecen un panorama más diverso. Un estudio reciente encontró que existen 407 proyectos en curso en esta fase de desarrollo. 187 son agentes antibacteriales tradicionales, de origen natural o sintético, de los cuales 72% está dirigido a nuevos objetivos bacteriales, algunos de los cuales habían sido descritos, pero no sometidos a mayores estudios. 33 involucran a bacteriófagos, virus que solamente atacan a las bacterias, o a sustancias derivadas de ellos. Otros 33 actúan no directamente contra las bacterias, sino contra los factores de virulencia, es decir, moléculas producidas por las bacterias, que aumentan su efectividad. 27 más son vacunas que van dirigidas contra algunos de los patógenos más comunes, como *S. aureus* y *P. aeruginosa*. 32 son potenciadores, es decir, agentes que dan mayor efectividad a otros antibióticos. 29 estudian anticuerpos y combinaciones de anticuerpos con medicamentos. 15 proyectos exploran la posible actividad antimicrobiana de medicamentos que han sido autorizados para usos distintos.

Entre los mecanismos innovadores se encuentre el desarrollo de un taladro molecular de escala nanométrica. Este taladro, activado en la presencia de luz, es capaz de penetrar las gruesas paredes celulares de las bacterias Gram negativas. Aunque el solo mecanismo ha mostrado su eficacia para matar *Klebsiella pneumoniae*, su combinación con antibióticos que entran a la bacteria una vez que la pared celular ha sido penetrada podría darle mayor eficacia.

La *E. Coli* extraintestinal y el *S. aureus* son las principales causas de infecciones adquiridas en un entorno hospitalario. Entre las vacunas que se encuentran en desarrollo, hay dos que buscan proteger a los adultos mayores de las variedades más frecuentes de estas bacterias. De funcionar, este tipo de vacunas puede ayudar a disminuir la dependencia de los antibióticos, contribuyendo a frenar el avance de la resistencia antimicrobiana.

Aunque estos proyectos tienen estrategias innovadoras y diversas, es pronto para saber si eventualmente tendrán aplicación clínica.^{54 55 56}

La historia de los antibióticos ha sido, en un sentido, la de una carrera contra la evolución bacteriana. La innovación ha sido –y seguirá siendo– un motor en esa carrera, pero el desarrollo de nuevas armas más eficaces contra las bacterias más resistentes es un proceso de acumulación de conocimiento que requiere tiempo. Mientras tanto, la creación de una conciencia pública cada vez mayor sobre este problema, sumada al uso prudente e informado de los antibióticos, serán las armas con las que habremos de combatir este problema. La acción conjunta y coordinada de gobiernos, industria y sociedad impedirá que tengamos que decirle adiós a la era de los antibióticos.

El desarrollo de nuevos antimicrobianos requerirá que los gobiernos colaboren con la industria farmacéutica

Mientras el número de infecciones farmacorresistentes continúa en ascenso alrededor del mundo, resultando en un enorme costo humano y económico, tenemos la necesidad urgente de encontrar nuevas formas de preservar la eficacia de los antibióticos existentes y de desarrollar nuevos medicamentos vitales.

La creación de empresas farmacéuticas públicas o estatales, como propuso recientemente el economista británico Jim O'Neill¹, no es la solución al problema.

En 2014, el gobierno británico encargó a O'Neil que propusiera acciones concretas para combatir el problema creciente de la resistencia antimicrobiana. Esa labor resultó en la publicación del Informe sobre la Resistencia Antimicrobiana de 2016², que hizo un llamado para el uso de recompensas por entrada en el mercado y un fondo de innovación para generar más medicamentos.

Casi tres años después, O'Neill critica a la industria biofarmacéutica por su falta de respuesta ante esta crisis de salud mundial. Respeto inmensamente la advertencia de O'Neill sobre el riesgo de la resistencia antimicrobiana y su llamado a la acción en el Informe, pero no concuerdo con su crítica.

El desarrollo de nuevos medicamentos para combatir infecciones es un emprendimiento muy distinto al desarrollo de nuevos medicamentos para la diabetes o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Aunque es cierto que el desarrollo antimicrobiano conlleva los altos costos y el largo tiempo de desarrollo que tienen otros medicamentos, los nuevos medicamentos antimicrobianos tienden además a tener un mercado limitado.

Kevin Outterson, el director ejecutivo del Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator, lo expresó claramente cuando explicó que los medicamentos antimicrobianos más innovadores "se almacenan, ya que los médicos guardan los antibióticos más nuevos y potentes como último recurso para los pacientes que no responden a los medicamentos de mayor antigüedad. Esta estrategia, por buena que pueda ser para la medicina y la salud pública, es terrible para la innovación: las empresas no pueden obtener ganancias con medicinas que no se venden."³

La AMR Industry Alliance, que yo presido, advirtió en su informe de 2018 de avances contra la resistencia antimicrobiana que, si no se introducen incentivos financieros, las empresas abandonarán la investigación de nuevos antibióticos. Tenemos que hacer todo lo posible para dar a las empresas que permanecen en este campo razones para continuar sus procesos de investigación y desarrollo y para atraer a nuevas empresas a la investigación.

Distintos actores, incluyendo a las Naciones Unidas, la Organización Mundial de la Salud, el Wellcome Trust y gobiernos líderes, han reconocido el papel esencial que juega el sector biofarmacéutico en la reducción de la resistencia antimicrobiana y el desarrollo de nuevos antibióticos para combatir las infecciones. La AMR Industry Alliance, un grupo de más de 100 empresas de biotecnología, diagnóstico, farmacéuticos, y medicamentos genéricos trabaja para abordar esta calamidad, que causa más de 700 muertes al año y podría costarle a la economía mundial hasta 100 millones de millones de dólares entre ahora y el 2050 si no tomamos mayores medidas.

Los miembros de la alianza siguen invirtiendo en investigación y desarrollo antimicrobiano, creando nuevos productos y apoyando el uso apropiado de medicamentos antimicrobianos y la vigilancia mundial en torno a su uso. El sector privado es, por mucho, el financiador dominante de la investigación y desarrollo relacionado a la resistencia antimicrobiana: en 2016, la inversión de un grupo de empresas de la AMR Industry Alliance superó los 2 mil millones de dólares, cuatro veces más que la inversión total del sector público mundial ese mismo año. Esta inversión no constituye "promesas huecas" como O'Neill acusa, sino financiamiento real para el desarrollo de los nuevos antibióticos que todos necesitamos.

Es errónea la idea de O'Neill de crear empresas farmacéuticas públicas o estatales para avanzar en la investigación de nuevos antibióticos para el tratamiento de las bacterias resistentes más peligrosas. Esto es algo que, según reportes, él mismo ha admitido, ya que no tiene un plan definido para nacionalizar la investigación y desarrollo y la producción de antibióticos.⁴

Jonathan Guthrie, el director de Lex, un servicio de comentarios premium sobre empresas e inversiones, reportó que "el problema no es la falta de medicamentos antimicrobianos prometedores. Es que muchas empresas innovadoras de biotecnología ... se encuentran en dificultades. Se requiere el peso de las empresas grandes para someter a medicamentos prometedores a ensayos clínicos costosos."



**THOMAS
CUENI**

Thomas B. Cueni es el director general de la Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones de Productos Farmacéuticos (IFPMA) y preside la AMR Industry Alliance.

A nivel mundial, expertos de la industria trabajan con académicos, expertos y gobiernos para apoyar al ecosistema de investigación y desarrollo antimicrobiano; están incluso detrás de algunas de las ideas de mercado propuestas en el Informe sobre la Resistencia Antimicrobiana de O'Neill. Actualmente se están formulando planes para crear nuevos incentivos que ayudarían a proporcionar un rendimiento de inversión más predecible y sustentable para la innovación exitosa que haga frente a la resistencia antimicrobiana, incluyendo programas piloto que reconozcan el valor de los nuevos antibióticos más allá de su volumen de ventas. En enero de 2019, el Reino Unido anunció un plan de cinco años para promover el desarrollo de nuevos antibióticos, que incluye un nuevo modelo de pago en el cual el reembolso a las empresas farmacéuticas se hará de acuerdo al valor que los medicamentos aportan al National Health Service, en lugar de basarse la cantidad de antibióticos vendidos.⁵

La industria farmacéutica ha demostrado su disposición de asumir el riesgo y la incertidumbre que implica el desarrollo de medicinas que abordan necesidades desatendidas. Cuando se trata de medicamentos antimicrobianos, el problema no es que los riesgos sean demasiado altos, sino que las recompensas son muy bajas. La pregunta importante es: ¿Qué tanto está dispuesta a invertir la sociedad global para evitar caer en una era post antibiótica?

Entiendo y comparto la frustración de O'Neill ante la falta de avances importantes, pero dudo seriamente que los gobiernos vayan a tener éxito ahí donde las empresas competitivas han batallado. ¿Tendrán en realidad los gobiernos el apetito por el riesgo que conlleva la investigación antimicrobiana, donde las probabilidades de fracasar son excepcionalmente altas? ¿Están dispuestos los gobiernos a invertir miles de millones de dólares al año por los siguientes 10 o 15 años para desarrollar nuevos medicamentos antimicrobianos sin tener el éxito garantizado? ¿Tienen acaso la pericia y experiencia necesarias para identificar un medicamento prometedor y someterlo a procesos de descubrimiento y ensayos clínicos complejos? ¿Y cómo comercializarán y registrarán el producto en más de 100 países mientras administran sus propios requisitos normativos complejos?

El modelo de investigación y desarrollo público para abordar la tuberculosis ya ha sido puesto a prueba, sin que se haya logrado la innovación deseada. A pesar de un financiamiento público anual de 400 millones de dólares para el desarrollo e investigación pública de tratamientos para la tuberculosis, los únicos dos medicamentos nuevos que han entrado al mercado para tratar la tuberculosis multirresistente en los últimos 60 años han surgido del sector biofarmacéutico privado.

En lugar de reinventar la rueda creando una o más empresas gubernamentales de innovación antimicrobiana, los distintos sectores tienen que colaborar para abordar los retos económicos específicos que enfrentan los desarrolladores de antibióticos. Los incentivos disponibles actualmente, como mecanismos de incitación que ayudan a las empresas a asegurar un rendimiento predecible para nuevos antibióticos, y los procedimientos de reembolso adaptados para apreciar mejor el valor que los antibióticos nuevos proporcionan a los pacientes y a los sistemas de salud, son cambios relativamente modestos al sistema actual y se basan en la capacidad demostrada y habilidad comprobada del sector biofarmacéutico para desarrollar nuevos productos.

Recompensar la investigación exitosa con incentivos de mercado –beneficios de entrada en el mercado, extensiones de exclusividad transferible o reembolsos basados en el valor que los antibióticos nuevos proporcionan a la sociedad en lugar de su volumen de ventas– será probablemente más efectivo que subsidiar la investigación.

Me pareció curioso que el mismo día que O'Neill propuso nacionalizar la investigación y el desarrollo de antibióticos, mi colega Nina Grundmann participó en la cumbre sobre resistencia antimicrobiana organizada por *The Economist*. Se encontraba en un panel con académicos y representantes de las industrias farmacéutica y de biotecnología que trabajan en la investigación y desarrollo de antimicrobianos. Todos estuvieron de acuerdo: la resistencia antimicrobiana es un caso particular que ningún sector o pagador único puede combatir por cuenta propia, y para el cual se requieren urgentemente incentivos que apoyen la innovación.

La industria farmacéutica reitera su llamado a una "coalición de los dispuestos" que incorpore a gobiernos y el sector privado para poner a prueba nuevos modelos económicos que aborden las fallas de mercado actuales en el ámbito de los antibióticos. Estas medidas serán casi seguramente menos caras que la inacción, como ha concluido la OCDE.^{6,7}

Invito a Jim O'Neill a sumarse a esta coalición y a participar en un esfuerzo concertado para lograr implementar pronto los incentivos de mercado adecuados. El mundo no puede permitirse más demoras en torno a la crisis mundial de la resistencia antimicrobiana, y debe invertir en los modelos comprobados de innovación.

Publicado originalmente en Stat News el 9 de abril de 2019. <https://bit.ly/39SdCWk>

Referencias

- 1 Stefan H. E. Kaufmann. Paul Ehrlich: founder of chemotherapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. 7, 373 (2008). <https://www.nature.com/articles/nrd2582>
- 2 Naomi Alderman, "Paul Ehrlich, el científico que tuvo la idea que le dio inicio a la medicina moderna", en BBC News. 11 de junio de 2016. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-36474738>
- 3 Rustam I. Aminov. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology*, 8 de diciembre de 2010. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2010.00134/full#h2>
- 4 Science History Institute. Gerhard Domagk. <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/gerhard-domagk>. Consultado el 19 de enero de 2020.
- 5 William Stork. "Prontosil", en *The Pharmaceuticals That Changed The World. C&EN Special Issue*. Vol. 83, Issue 25 (6/20/05). <http://pubsapp.acs.org/cen/coverstory/83/8325/8325prontosil.html>
- 6 Jonathan Wood, "Penicillin: the Oxford story" en Oxford Science Blog, 16 de julio de 2010. <http://www.ox.ac.uk/news/science-blog/penicillin-oxford-story#>
- 7 Dayle Davenport. "The war against bacteria: how were sulphonamide drugs used by Britain during World War II?". *Medical Humanities*, 2011. 38(1), 55–58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969613>
- 8 Roswell Quinn. "Rethinking antibiotic research and development: World War II and the penicillin collaborative." *American journal of public health* vol. 103,3 (2013): 426-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3673487/>
- 9 American Chemical Society. Discovery and Development of Penicillin. <https://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/flemingpenicillin.html#wwii-penicillin-commercial-production>. Consultado el 22 de enero de 2020.
- 10 Rosenda Aguilar Aguilar. Los albores de la penicilina en México. *Tzintzun. Revista de Estudios Históricos* · 62 (julio-diciembre 2015). <http://www.scielo.org.mx/pdf/treh/n62/n62a8.pdf>
- 11 Nicole Kresge et al. Selman Waksman: the Father of Antibiotics. *Journal of Biological Chemistry*. 2004 279: e7. <http://www.jbc.org/content/279/148/e7>
- 12 Selman Waksman et al. Bacteriostatic and Bactericidal Substances Produced by a Soil Actinomycetes. *Experimental Biology and Medicine*, 1940, 45(2), 609–614. doi:10.3181/00379727-45-11768
- 13 Mayo Clinic. Mayo Clinic's role in developing the first effective tuberculosis treatment. <https://discoverysedge.mayo.edu/2015/09/17/reflections-on-the-past-the-first-cure-with-a-new-drug/>. Publicado en septiembre de 2015. Consultado el 22 de enero de 2020.
- 14 Jorge Gage. La tuberculosis en México. *Salud Pública de México*. Época V, Vol. VII, no. 3. Mayo-junio de 1955. pp. 445-458.
- 15 Linda Wang. "Isoniazid", en *The Pharmaceuticals That Changed The World. C&EN Special Issue*. Vol. 83, Issue 25 (6/20/05). <http://pubsapp.acs.org/cen/coverstory/83/8325/8325isoniazid.html>
- 16 John F. Murray. Treatment of Tuberculosis. A Historical Perspective. *Annals of the American Thoracic Society*. Vol. 12, No. 12, Dec 01, 2015. <https://www.ats-journals.org/doi/full/10.1513/AnnalsATS.201509-632PS>
- 17 J. Crofton. The MRC randomized trial of streptomycin and its legacy: a view from the clinical front line. *Journal of the Royal Society of Medicine* vol. 99,10 (2006): 531-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1592068/>
- 18 Donald B. Wiest et al. "Chloramphenicol toxicity revisited: a 12-year-old patient with a brain abscess." *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics*. vol. 17,2 (2012): 182-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3470440/>
- 19 M.L. Nelson y S.B. Levy. "The history of the tetracyclines". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2011, 1241(1), 17–32. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06354.x
- 20 Donald P. Levine, Vancomycin: A History, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 42, Issue Supplement_1, January 2006, Pages S5–S12, <https://doi.org/10.1086/491709>
- 21 Bernardo Ribeiro da Cunha et al. "Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go?." *Antibiotics (Basel, Switzerland)* vol. 8,2 45. 24 Apr. 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627412/>
- 22 Centers for Disease Control and Prevention. How Antibiotic Resistance Happens. <https://www.cdc.gov/drugresistance/about/how-resistance-happens.html>. Última revisión el 5 de noviembre de 2019. Consultado el 25 de enero de 2020.
- 23 J. M. T. Hamilton-Miller. The emergence of antibiotic resistance: Myths and facts in clinical practice. *Intensive Care Medicine*, 1990, 16(S3), S206–S211. doi:10.1007/bf01709702
- 24 Tsutomu Watanabe, "Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria." *Bacteriological reviews* vol. 27,1 (1963): 87-115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC441171/>
- 25 Andrew W. Roberts y James A. Visconti, The rational and irrational use of systemic antimicrobial drugs. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1972, 29:828–34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5075122>
- 26 V.V.A.A., Statement Regarding Worldwide Antibiotic Misuse. Enero de 1981. <https://link.springer.com/content/pdf/bbm%3A978-1-4684-3983-0%2F1.pdf>
- 27 Anette Hammerum et al. "Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research program." *Emerging infectious diseases* vol. 13,11 (2007): 1632-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375779/>
- 28 Scott H. Podolsky. The evolving response to antibiotic resistance (1945–2018). *Palgrave Communications* 4, 124 (2018). <https://doi.org/10.1057/s41599-018-0181-x>
- 29 Robert F. Service. "Superantibiotic is 25,000 times more potent than its predecessor", en *Science*, 30 de mayo de 2017. Consultado el 24 de enero de 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2017/05/superantibiotic-25000-times-more-potent-its-predecessor>
- 30 Kim Lewis. Platforms for antibiotic discovery. *Nature Reviews: Drug Discovery*. Vol. 12, mayo 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23629505>
- 31 Ian Chopra et al. "Discovery and development of new anti-bacterial drugs". *Trends in Drug Research III*, 2002, 213–225. doi:10.1016/s0165-7208(02)80022-8
- 32 David J. Payne et al. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nature Reviews: Drug Discovery*. 6, 29–40 (2007). <https://www.nature.com/articles/nrd2201>
- 33 World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019 factsheet. https://www.who.int/tb/publications/factsheet_global.pdf?ua=1. Consultado el 27 de enero de 2020.
- 34 Johnson & Johnson. Janssen Announces U.S. FDA Accelerated Approval for SIRTURO® (bedaquiline) as Part of Combination Therapy to Treat Adolescents with Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis. <https://bit.ly/2OngQZB> 9 de agosto de 2019. Consultado el 27 de enero de 2020.



35 Center for Disease Control and Prevention Achievements in Public Health 1900–1999: Control of Infectious Diseases. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm> Consultado el 28 de enero de 2020.

36 Irvine Loudon. The transformation of maternal mortality. *British Medical Journal*. 1992, 305(6868), 1557–1560. doi:10.1136/bmj.305.6868.1557

37 ReAct Group. 7 ways penicillin has cured the world for 90 years. <https://www.reactgroup.org/news-and-views/news-and-opinions/year-2018/7-ways-penicillin-has-cured-the-world-for-90-years/>. Publicado el 28 de septiembre de 2018. Consultado el 26 de enero de 2020.

38 Thomas Hager. *Ten Drugs. How Plants, Powders and Pills Have Shaped the History of Medicine*. Abrams Press, 2019, p. 100.

39 Thomas B. Cueni. "Underuse of antibiotics could be a bigger problem than overuse", en *Global Cause UK*. 18 de noviembre de 2019. <https://www.globalcause.co.uk/antibiotic-resistance/underuse-of-antibiotics-could-be-a-bigger-problem-than-overuse/>

40 The Review of Antimicrobial Resistance. *Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. Mayo de 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

41 Pan American Health Organization. Florida International University. *Recommendations for Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: Manual for Public Health Decision-Makers*. Washington, D.C.: PAHO, FIU; 2018.

42 OMS. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/es/>

43 Acuerdo por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos. Diario Oficial de la Federación. 5 de junio de 2018. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018

44 Anahí Dreser et al. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud pública de México*. 2008, vol.50, suppl.4, pp.S480-S487. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342008001000009

45 Instituto Nacional de Salud Pública. Un mundo sin antibióticos, un riesgo inminente por su uso irracional: advierten expertos. <https://www.insp.mx/aviso/5200-simpio-semana-mundial-antibioticos.html>. Actualizado el 6 de diciembre de 2019. Consultado el 27 de enero de 2020.

46 Anahí Dreser. Mejorar la prescripción de antibióticos, esencial para garantizar la calidad de atención. *Boletín Conamed*. Volumen 4, especial 2018. http://www.conamed.gob.mx/gobmx/boletin/pdf/boletin22/numero_completo.pdf

47 OCDE. Stopping antimicrobial resistance would cost just USD 2 per person a year. <http://www.oecd.org/health/stopping-antimicrobial-resistance-would-cost-just-usd-2-per-person-a-year.htm>. Publicado el 7 de noviembre de 2018. Consultado el 28 de enero de 2020.

48 OMS. *Antibacterial Agents in Clinical Development*. Ginebra, 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258965/WHO-EMP-IAU-2017.11-eng.pdf>

49 AMR Industry Alliance 2020 Progress Report. Enero de 2020. <https://www.amrindustryalliance.org/wp-content/uploads/2020/01/AMR-2020-Progress-Report.pdf>

50 The Economist Intelligence Unit. *It's Time to End Drug-Resistant Tuberculosis. The case for action*. 2019. <http://www.eiu.com/graphics/marketing/pdf/its-time-to-end-drug-resistant-tuberculosis-full-report.pdf>

51 Pew Research Center. Tracking the Global Pipeline of Antibiotics in Development. <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2019/09/tracking-the-global-pipeline-of-antibiotics-in-development>. Publicado el 3 de septiembre de 2019. Consultado el 28 de enero de 2020.

52 The Pew Charitable Trusts. Antibiotics currently in global clinical development. https://www.pewtrusts.org/-/media/assets/2019/08/arp_antibiotics_currently_in_global_clinical_development_data_table_v2.pdf. Septiembre de 2019.

53 IFPMA. R&D Pipeline for Tuberculosis. https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/03/IFPMA_RD_Pipeline_TB_March2017.pdf

54 Ursula Theuretzbacher et al. The global preclinical antibacterial pipeline. *Nature Reviews Microbiology* (2019). <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0288-0>

55 Rice University. "Deadly 'superbugs' destroyed by molecular drills", en *Science News*. 12 de diciembre de 2019. <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/12/191212142721.htm>

56 AMR Industry Alliance 2020 Progress Report. Enero de 2020. <https://www.amrindustryalliance.org/wp-content/uploads/2020/01/AMR-2020-Progress-Report.pdf>

Voces invitadas

1 James Gallagher, "Take over pharma to create new medicines, says top adviser", en *BBC News*, 27 de marzo de 2019. <https://www.bbc.com/news/health-47719269>

2 Review on Antimicrobial Resistance. *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. <https://amr-review.org/>

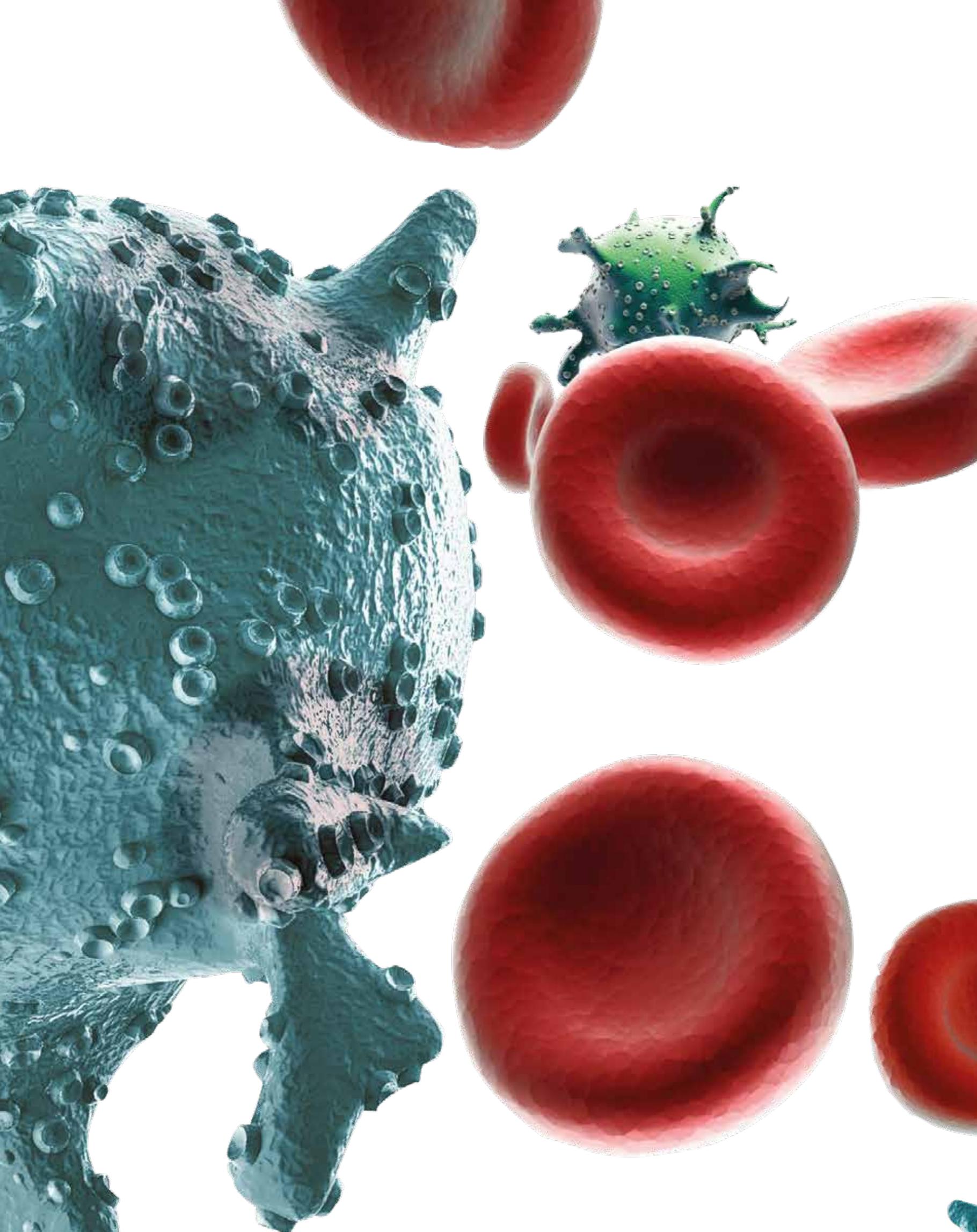
3 Kevin Outterson, "Innovative ways to pay for new antibiotics will help fight superbugs", en *Stat News*. 11 de abril de 2018. <https://www.statnews.com/2018/04/11/innovation-new-antibiotics-fight-superbugs/>

4 "State-run drug companies may be needed to mend 'broken antibiotics market'", en *The Irish News*, 27 de marzo de 2019. <https://www.irishnews.com/magazine/science/2019/03/27/news/state-run-drug-companies-may-be-needed-to-mend-broken-antibiotics-market--1584584/>

5 Chris Dall, "UK aims to cut antibiotics 15% in 5-year AMR plan", en *Center for Infectious Disease Research and Policy News*, 24 de enero de 2019. <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2019/01/uk-aims-cut-antibiotics-15-5-year-amr-plan>

6 IFPMA. Pharma industry launches call for coalition of countries to pilot new incentives for antibiotic R&D. 16 de noviembre de 2018. <https://www.ifpma.org/resource-centre/pharma-industry-launches-call-for-coalition-of-countries-to-pilot-new-incentives-for-antibiotic-rd/>

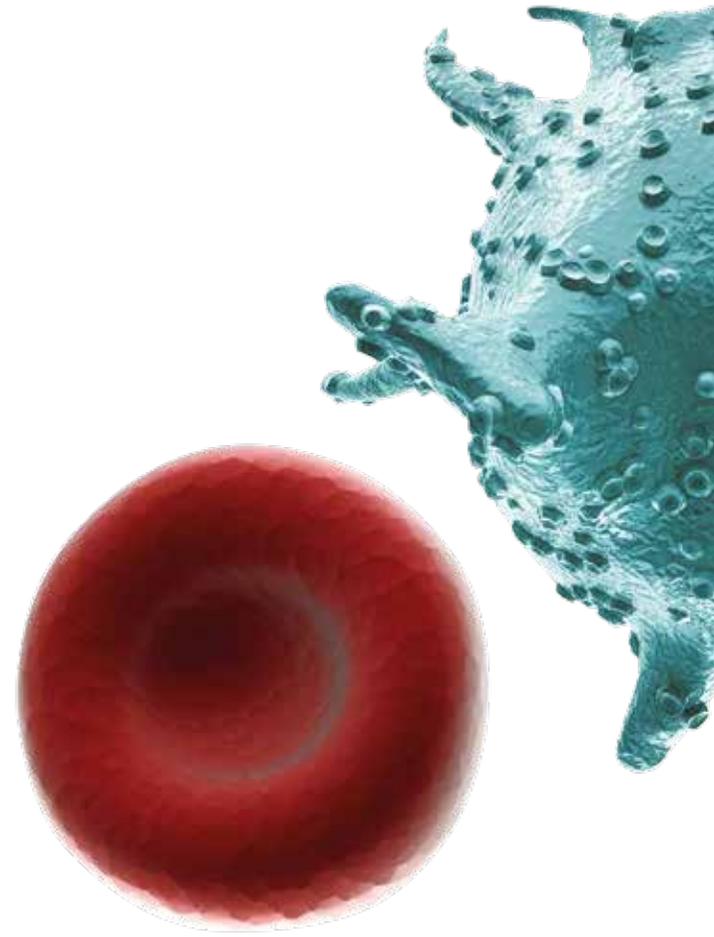
7 OECD. Stopping antimicrobial resistance would cost just USD 2 per person a year. 7 de noviembre de 2018. www.oecd.org/newsroom/stopping-antimicrobial-resistance-would-cost-just-usd-2-per-person-a-year.htm





39 años de
una gesta
científica

VIH/SIDA



1981 Para finales del año se han registrado 270 casos.

1981

Los primeros casos de un cuadro desconocido de inmunodeficiencia son reportados.

1982

La nueva enfermedad es bautizada como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (Sida).

EL CAMINO RECORRIDO

El 5 de junio de 1981, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos reportaron los casos de cinco jóvenes homosexuales de Los Ángeles que estaban enfermos de pulmonía por *Pneumocystis Carinii*, una infección rara cuya aparición se relaciona con un mal funcionamiento del sistema inmune. Dos de los jóvenes ya habían muerto al momento de publicarse el reporte. En los días subsecuentes, los CDC serían notificados de casos similares en Nueva York, en los que jóvenes sin problemas previos de salud contraían infecciones oportunistas. Para finales de ese año, se habían registrado 270 casos de esta inmunodeficiencia severa; 121 de ellos habían muerto.

Pronto fue claro que la comunidad científica se enfrentaba a una nueva enfermedad, cuya naturaleza llevaría algún tiempo definir. Dado que los primeros casos se registraron en homosexuales, algunos investigadores llamaron a la enfermedad GRID, *Gay-Related Immune Deficiency*. En los meses posteriores se conocerían casos de bebés infectados, así como de mujeres que habían sido contagiadas por vía sexual por parejas heterosexuales, con lo cual quedaría descartado que la enfermedad atacara solamente a miembros de la comunidad gay.¹

En septiembre de 1982, los CDC bautizaron a esta nueva enfermedad como Sida, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. En esa primera definición, un caso de Sida era aquel en que una persona es afectada por una enfermedad oportunista, la cual saca provecho de los defectos en la inmunidad celular, sin que se conozca la causa de la disminución de la resistencia a dicha enfermedad.²

En mayo de 1983, dos médicos del Instituto Pasteur en Francia, Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montaigner, anunciaron que habían identificado un virus al que llamaron *Lymphadenopathy-Associated Virus*, o LAV, y que este podría ser la causa del Sida. En abril de 1984, el National Cancer Institute anunció por separado haber encontrado la causa del Sida, el retrovirus HTLV-III. En conferencia conjunta con el Instituto Pasteur, afirmaron que el LAV y el HTLV-III eran el mismo virus. En mayo de 1986, el Comité Internacional para la Taxonomía de los Virus le otorgó al virus LAV/HTLV-III el nombre con el que se conoce hoy: Virus de Inmunodeficiencia Humana, VIH.³

Hoy se sabe que el Sida puede ser causado por dos tipos de VIH, de los cuales el más común es el VIH 1. Al destruir los linfocitos CD4 –las células encargadas de coordinar la respuesta inmunitaria del organismo–, debilitan y llegan a impedir por completo el funcionamiento de las células inmunitarias. La infección por VIH se desarrolla en tres etapas. La primera, la infección aguda, dura de dos a cuatro semanas desde el contagio y se trata de la fase más contagiosa. En la segunda etapa, llamada infección crónica o latencia clínica, el virus sigue reproduciéndose en el organismo, pero la persona afectada puede no tener ningún síntoma. Sin tratamiento, esta fase puede durar diez años o más, y transcurrido ese tiempo la enfermedad evoluciona a la tercera etapa, en que la infección crónica se convierte en Sida. En este punto, el VIH habrá dañado muy seriamente el sistema inmunológico, abriendo el paso a infecciones oportunistas –como son diversas infecciones bacteriales, candidiasis, tuberculosis y herpes symplex– y ciertos tipos de cáncer como el sarcoma de Kaposi –un cáncer muy agresivo– y el linfoma de Burkitt. Sin tratamiento, un paciente de Sida muere en un lapso de tres años.^{4,5}





1983

El virus que causa la enfermedad es identificado.

1986 El virus que causa el Sida recibe el nombre de VIH.

1985

ELISA, la primera prueba de diagnóstico, es aprobada.

1986

El gobierno mexicano crea el Comité Nacional de Prevención del Sida.

Hoy en día existen más de 30 medicamentos para el tratamiento del VIH, que pueden ser combinados de formas distintas según las necesidades de cada paciente.

El primer caso de Sida en México se registró en 1983, en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.⁶ Como sucedió en otros países, el desconocimiento sobre los mecanismos de la enfermedad y cómo hacerle frente se sumó a la estigmatización en contra de quienes la padecían. Un testigo de la época recuerda que “había médicos que se negaban a atender a los enfermos, el personal de hospitales amenazaba con parar los servicios, los enfermos no eran admitidos en los departamentos de urgencias, y se complicaba incluso su transporte en ambulancia o en camilla”. A la vez, era poco lo que los médicos podían hacer, fuera de tratar las complicaciones asociadas a la infección.⁷

En 1986, el gobierno mexicano creó el Comité Nacional de Prevención del Sida, con el objetivo de evaluar la situación de la enfermedad y formular criterios para su diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Dos años más tarde, sería reemplazado por el Consejo Nacional para la Prevención y el Control del Sida (Conasida), una instancia de coordinación de esfuerzos de los sectores público, social y privado en la prevención y control de la enfermedad. En 2001, al Conasida se sumaría el Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/ SIDA (Censida).⁸

En 1985 fue aprobada ELISA, la primera prueba de sangre para detectar el VIH. Además de facilitar el diagnóstico, lo cual eventualmente hizo posible que los pacientes recibieran tratamiento antes de presentar síntomas, esta prueba permitió asegurar que la sangre almacenada en bancos no estuviera infectada, y con ello prevenir la transmisión por transfusión sanguínea.

La AZT (zidovudina) fue la primera molécula aprobada para tratar el VIH. Perteneció a la clase de los Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés). La transcriptasa inversa es una de las enzimas que hace posible que el virus invada las células CD4 y comience a multiplicarse. Al impedir su funcionamiento, los NRTI evitan la multiplicación del virus.⁹ Su historia es un buen ejemplo de que la innovación a veces no avanza en forma lineal, sino que también es incremental.

1991 La AZT está disponible en México.

1987

El primer tratamiento antirretroviral contra el VIH, la zidovudina, llega al mercado.

1995

Con saquinavir nace una nueva clase de antirretrovirales, los inhibidores de proteasa.

1998

La combinación de distintas clases de antirretrovirales, conocida como TARAA (Terapia Antirretroviral de Alta Actividad), convierte al Sida en una condición crónica manejable.

A inicios de los años 60 se desarrollaron numerosas moléculas con la esperanza de que resultaran útiles en el tratamiento del cáncer. Desde la Michigan Cancer Foundation, en Detroit, el doctor Jerome P. Horwitz y su equipo desarrollaron las di-deoxitimidinas, entre las cuales se encontraba la AZT. Esperaban conseguir que estas sustancias fueran capaces de insertarse en el ADN de las células cancerosas e impedirían su replicación. Sin embargo, las primeras pruebas efectuadas en ratones fallaron, y la molécula fue archivada, a la espera de un mejor uso. En un mundo donde no hubiera cabida, ni incentivos, para la innovación incremental, la AZT posiblemente hubiera languidecido en los anaqueles como otro fallido candidato a medicamento. Pero no fue así. Veinte años más tarde, el laboratorio Burroughs Wellcome realizó numerosas pruebas con antivirales, en busca de uno que tuviera efectos contra el VIH. La AZT era un candidato prometedor.¹⁰

En los primeros meses de 1985 se hicieron pruebas, primero in vitro y luego en animales, que mostraron que la AZT era eficaz, pues podía detener la reproducción del virus sin matar a las células que lo contenían. En julio de ese año se le administró con éxito al primer paciente humano. Entre febrero y junio de ese año se llevó a cabo un estudio clínico en el que 145 personas recibieron AZT y otras 137 recibieron un placebo. Al cabo de 24 semanas, 19 pacientes que habían recibido el placebo habían muerto, frente a solo uno que había recibido AZT. 45 pacientes bajo placebo habían desarrollado infecciones oportunistas, y solo 24 bajo AZT. El estudio mostró que la AZT había reducido la mortalidad del VIH y la frecuencia de infecciones oportunistas a lo largo de un periodo de 6 meses. El estudio fue concluido de forma temprana, ya que prolongarlo habría puesto en riesgo la vida de los pacientes que recibían placebo. La FDA aprobó su uso en marzo de 1987.¹¹

Un estudio de 1998 mostró el impacto decisivo de la terapia antirretroviral: la nueva enfermedad se había convertido en una condición crónica manejable.

Con la llegada del AZT, el panorama de la enfermedad cambió. Ya no estaba en discusión si el VIH podía tratarse; la pregunta era qué tan rápido se podían desarrollar nuevas terapias para hacerlo de manera más eficaz. Pero como monoterapia, la AZT aún tenía limitaciones. Si bien extendía la supervivencia, su eficacia era temporal, ya que el virus mutaba rápidamente –a veces en cuestión de días–, volviéndose resistente al tratamiento.

En años subsiguientes se desarrollaron otros NRTI como la didanosina en 1991, la stavudina en 1994 y la lamivudina en 1995. La investigación clínica permitió descubrir que, al ser administrados en combinaciones de dos o tres, los NRTI detenían aún más el avance de la enfermedad, reduciendo la carga viral (la cantidad de virus presentes en la sangre) y demorando el inicio de la resistencia del virus a los tratamientos.^{12 13 14}

Fue crucial descubrir que si las mujeres embarazadas portadoras de VIH recibían durante el embarazo tratamiento de AZT, y si este se extendía al bebé durante sus primeras seis semanas de vida, el riesgo de transmisión del virus de madre a hijo se reducía en aproximadamente dos tercios. Se trató de una de las primeras formas de prevención del Sida y mostró que un tratamiento profiláctico era posible.¹⁵

En 1995, la FDA aprobó el uso de saquinavir, el primer antirretroviral de la clase de los inhibidores de proteasa (IP). Como su nombre lo indica, estos medicamentos bloquean el funcionamiento de la proteasa, una enzima que participa en una etapa distinta del proceso de replicación del virus, cuya inhibición también interrumpe dicho ciclo. La aprobación de indinavir, otro IP, en 1996, ofrecería nuevas avenidas para el tratamiento del VIH. Diversos estudios mostraron que la combinación de dos NRTI (zidovudina y lamivudina) con indinavir permitía la supresión del VIH –es decir, que el virus se reducía a cantidades indetectables– durante periodos prolongados. Indinavir era, a pesar de estos avances, un medicamento de difícil administración, con varias tomas al día y diversos efectos secundarios.¹⁶

La nevirapina, aprobada en 1996, fue el primero de una tercera clase de antirretrovirales, los Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI). A diferencia de los NRTI, que bloquean a la transcriptasa inversa, los NNRTI se unen a ella y la alteran, interrumpiendo el ciclo de reproducción del virus. Como con los IP, la combinación triple de dos NRTI y un NNRTI hacía posible la supresión viral prolongada.

2003

Se establece el acceso a antirretrovirales para personas sin seguridad social en México.

2007

Diversos estudios comprueban la eficacia de la profilaxis pre-exposición.

2011

Un estudio muestra que el uso de TARAA en personas portadoras del virus reduce el riesgo de contagio en un 96%.

En la Conferencia sobre SIDA de Vancouver, en 1996, se reportó que el desarrollo de la TARAA –Terapia Antirretroviral de Alta Actividad, que es el nombre que se le daría al tratamiento combinado de antirretrovirales– permitió entender algunos aspectos cruciales de la infección de VIH. Se sabía ahora que, incluso en la etapa asintomática de la infección, el virus se replicaba en grandes cantidades. Se sabía también que la medición de la carga viral servía para predecir el riesgo de desarrollo de la enfermedad y, en última instancia, de muerte. Estos dos hallazgos permitían subrayar la importancia de empezar el tratamiento en forma temprana. Además, se habían logrado avances importantes en la comprensión de la resistencia a los antirretrovirales.^{17,18}

Un estudio de 1998 mostró el impacto decisivo de la TARAA: entre 1,255 pacientes bajo este tratamiento, la mortalidad había bajado de 29.4 muertes por cada 100 años-paciente* en el primer trimestre de 1995 a 8.8 en el segundo trimestre de 1997. Asimismo, la incidencia de las principales infecciones oportunistas (neumonía por *Pneumocystis carinii*, enfermedad por *Mycobacterium avium* y retinitis por citomegalovirus) habían bajado de 21.9 por 100 años-paciente en 1994 a 3.7 a mediados de 1997. Estos descensos, concluía el estudio, eran atribuibles al uso intensivo de terapias antirretrovirales. Las nuevas opciones terapéuticas permitían a las personas infectadas con VIH tener, por primera vez desde el inicio de la epidemia, una expectativa de vida normal. La nueva enfermedad, con sus terribles tasas de mortalidad, se había convertido en una condición crónica manejable.¹⁹

* Los años-persona o años paciente son una medida utilizada en estudios clínicos. El total de pacientes que participan en un estudio, multiplicado por el tiempo de duración del estudio, da el total de años-paciente del estudio. Este número se puede dividir entre el número de pacientes afectados por una enfermedad o acontecimiento determinado. El análisis de los datos mediante este método puede revelar tendencias y permite a los investigadores comunicar los niveles de riesgo. (Academia Europea de Pacientes. Años-paciente. <https://bit.ly/314Vt4x>)

40

por ciento es la reducción de nuevas infecciones de VIH a nivel mundial desde su punto máximo en 1997.

En México, el AZT estuvo abiertamente disponible desde 1991, y desde 1995 se usó en combinación con otros NRTI. El TARAA fue utilizado desde 1997, aunque solo estaba disponible para los afiliados al IMSS y al ISSSTE, lo cual dejaba sin atención al 50% de las personas que habían sido detectadas con VIH. Esta falta de cobertura, además de un manejo inadecuado de las combinaciones, dosis e intervalos, hizo que durante años la eficacia del TARAA en México no fuera similar a la de otros países. La exigencia de asociaciones de pacientes y profesionales de la salud fue crucial para conseguir que, en 2003, se estableciera el acceso a antirretrovirales y pruebas de monitoreo clínico para personas sin seguridad social en el país.²⁰

El desarrollo de nuevas clases de antirretrovirales siguió adelante. Una mejor comprensión del modo en que el virus invade los linfocitos hizo posibles moléculas con mecanismos distintos, cada vez más eficaces en el propósito de impedir la reproducción. En 2003 se aprobó la enfuvirtida, el primer Inhibidor de fusión, indicada para pacientes que ya han seguido otros tratamientos antirretrovirales sin conseguir la máxima supresión viral.²¹ Maraviroc, aprobado en 2007, es un Inhibidor del correceptor CCR5, y es otra alternativa para las personas infectadas con el virus que ya han seguido tratamiento antirretroviral, aunque su eficacia se limita a ciertas variantes del VIH.²²

En 2007, la FDA aprobó el uso de raltegravir, el primero de la clase de los Inhibidores de integrasa (II). La integrasa es la enzima encargada de insertar el ADN del virus en el genoma de la célula infectada, un proceso imprescindible para la replicación del virus. Un estudio de 2008 ya mostraba que raltegravir tenía un impacto dramático en personas infectadas por el virus que se habían sometido sin éxito a otras terapias antirretrovirales. Dolutegravir, aprobado en 2013, es un II de segunda generación. Varios estudios clínicos mostraron que su uso era recomendable tanto en personas que recibían tratamiento antirretroviral por primera vez como en aquellas que ya lo habían recibido.^{23,24}

Hoy en día existen más de 30 medicamentos para el tratamiento del VIH, que pueden ser combinados de formas distintas según las necesidades de cada paciente. Tienen menos efectos secundarios y variados mecanismos de acción, con lo cual sortean la resistencia viral. Un objetivo central ha sido mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento. En los primeros protocolos de TARAA, un paciente podía llegar a tomar hasta 20 píldoras a lo largo del día. Gracias al desarrollo de numerosos medicamentos que combinan distintos antirretrovirales en una sola pastilla, hoy muchas personas pueden controlar su enfermedad tomando una sola tableta cada día.²⁵

La investigación acumulada ha permitido descubrir que los mismos avances farmacéuticos que hacen posible el tratamiento del VIH/Sida sirven para prevenir su transmisión. En 2011, un estudio mostró que si una persona portadora del virus sigue un régimen antirretroviral, el riesgo de que contagie el virus a una pareja sexual no infectada se reduce en un 96%.²⁶

2019

Una vacuna contra el VIH se pone a prueba en el ensayo clínico Mosaico.



Profilaxis pre-exposición, PrEP.

Otra opción preventiva que ha ganado importancia en años recientes es la profilaxis pre-exposición, o PrEP. Dirigida a personas que no están infectadas pero que están en riesgo de infección, ya sea por contacto sexual o por inyección, la PrEP consiste en la toma diaria de una combinación de emtricitabina y tenofovir. Varios estudios clínicos realizados desde 2007 han mostrado que la PrEP puede reducir el riesgo de contagio por contacto sexual hasta en un 90%, y por inyección de drogas hasta en un 70%, siempre y cuando el tratamiento se siga de manera rigurosa.²⁷

El uso de TAR también se ha aplicado a la profilaxis post-exposición, o PEP, que consiste en un tratamiento de emtricitabina, tenofovir y efavirenz que debe iniciar hasta 72 horas después de una situación de riesgo y seguirse durante 30 días. En México, la PEP se otorga en todos los subsistemas que integran el sector salud en México. La PrEP, por ahora, no.²⁸



EL FUTURO DE LA INNOVACIÓN

La del VIH/Sida es una historia de éxito científico. Cuando la epidemia de Sida inició, la mayor parte de los pacientes moría en el transcurso de un año después del diagnóstico. Hoy, una persona portadora de VIH puede tener una esperanza de vida cercana al promedio, siempre y cuando reciba un diagnóstico temprano, tenga acceso a TAR y se apegue a ella.²⁹

Mientras que en los años 80 los pacientes acudían a tratamiento cuando ya presentaban síntomas de infecciones oportunistas, hoy en día la detección y los tratamientos antirretrovirales permiten que la enfermedad permanezca asintomática y la carga viral bajo control. A nivel mundial, el número de nuevas infecciones y de muertes por VIH/Sida ha caído, mientras que el número de personas que viven con la infección ha ido en aumento.

De hecho, a nivel global, las nuevas infecciones por VIH han caído en 40% desde su punto máximo, en 1997, y las muertes por Sida se han reducido en 56% desde 2004, cuando alcanzaron su tope. Alrededor de 75 millones de personas a nivel mundial se han infectado con VIH desde el inicio de la epidemia. De ellas,

unos 38 millones siguen viviendo con el virus y 32 millones han muerto. En 2018, el 75% de las personas que vive con VIH había recibido diagnóstico; 79% de las personas con diagnóstico tenía acceso a tratamiento antirretroviral y 81% de las personas con acceso a TAR había alcanzado la supresión viral.³⁰

En México, desde el inicio de la epidemia se han registrado 296 mil casos de VIH/Sida, de los cuales 119 mil han fallecido. Desde 1995, año en que las TAR se empezaron a usar en el país, un número creciente de muertes se han evitado gracias a su empleo.

En 2018, 147,075 personas recibían tratamiento antirretroviral en México, y el 88% de ellas se encontraban en estado de supresión viral.³¹

Sin embargo, contra la tendencia a nivel mundial, el número de nuevas infecciones en México ha crecido de forma constante, y el número de muertes no ha cambiado de forma significativa. La mayoría de las muertes en personas con VIH se deben a que la enfermedad avanza hasta Sida, y podrían atribuirse en buena medida a la presentación e inicio tardío del tratamiento.³²

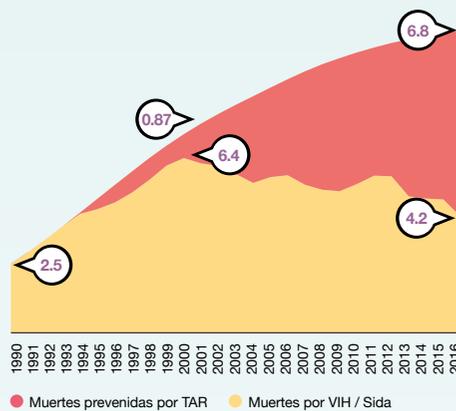
El hecho de que solo el 65% de las personas que se estima viven con VIH conozca su estado serológico —es decir, que 35% no han recibido un diagnóstico— puede explicar la dificultad para frenar el contagio.

A nivel global, la industria farmacéutica está desarrollando más de 50 medicinas y vacunas contra la infección de VIH. Los esfuerzos de innovación avanzan en tres direcciones: desarrollar una vacuna que prevenga la infección, mejorar los regímenes de tratamiento antirretroviral y diseñar una cura.

La vacuna contra el VIH ha sido una meta buscada desde los primeros años de la epidemia. Se han realizado distintos ensayos, de entre los cuales el más exitoso ha sido uno realizado en Tailandia, cuyos resultados se dieron a conocer en 2009.

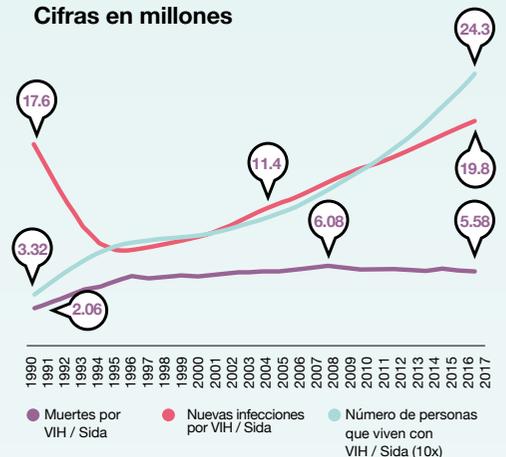
Número de muertes por VIH/Sida y evitadas por TAR en México

Cifras en miles



Prevalencia, nuevos casos y muertes por VIH/Sida en México

Cifras en millones



Prevalencia, nuevos casos y muertes por VIH/Sida en el mundo

Cifras en millones



Fuente: Our World in Data

Este mostró una reducción del 31% en la infección por VIH entre las personas que recibieron la inmunización, que combinaba dos vacunas administradas en forma consecutiva. Ha sido el ensayo más exitoso hasta la fecha, pero el resultado fue insuficiente para autorizar el uso extendido de la vacuna.³³

La dificultad para encontrar una vacuna radica en la capacidad del VIH para mutar y evadir así el sistema inmunológico. A pesar de la enorme variedad de cepas, se ha conseguido aislar algunos anticuerpos que atacan distintas variantes del virus, a partir de los cuales se han ensayado posibles vacunas.

A mediados de 2019 se anunció el arranque del ensayo clínico llamado Mosaico, en el que se pondrá a prueba una vacuna que incorpora versiones sintéticas de tres genes de VIH, diseñadas a partir de cepas que se encuentran en muchas partes del mundo. Los participantes, provenientes de Argentina, Italia, México, Polonia y Estados Unidos y pertenecientes a grupos de alto riesgo de contagio, recibirán cuatro inyecciones a lo largo de un año. Se espera que para 2023, cuando se darán a conocer los resultados, el 65% de los participantes hayan sido protegidos contra la infección.³⁴

50

nuevas medicinas y vacunas contra el VIH/Sida son desarrolladas por la industria farmacéutica.

En lo que respecta a los tratamientos antirretrovirales, 32 nuevas medicinas se encuentran en distintas etapas de investigación. Estudios como GEMINI 1 y 2 y TANGO han buscado medir la eficacia de una TAR que combina dos medicamentos frente a una que combina tres. Si bien ninguno de los dos estudios ha concluido, los resultados obtenidos hasta ahora muestran que las combinaciones de dos no tienen un resultado inferior a las de tres.

Otros estudios han buscado medir la eficacia de un régimen si se cambia su periodicidad. Uno de ellos, realizado en Francia, mostró que una TAR administrada cuatro días a la semana (un día sí y un día no), y no diariamente, tenía los mismos resultados en términos de supresión viral. La búsqueda de tratamientos más sencillos, o de un uso innovador de los ya existentes, puede resultar en terapias que sean más tolerables en el largo plazo, más accesibles y más fáciles de administrar, lo cual facilita la adherencia.³⁵

A mediados de 2019 se dieron a conocer datos de un estudio en fase II de islatravir, el primero de una nueva clase de medicamentos llamados Inhibidores nucleosídicos de la traslocación de la transcriptasa (NRTTI), los cuales tienen una alta barrera contra la resistencia y funcionan contra cepas del VIH resistentes al tratamiento con NRTI. Los resultados muestran que una gran proporción de los participantes en el estudio, que no habían recibido tratamiento antes, presentaron supresión viral al tomar este medicamento en combinación con doravirina, un NNRTI. Los resultados de estudios sobre la misma molécula, administrada a través de un implante, como parte de un tratamiento PrEP, son prometedores.^{36 37}

La dificultad para encontrar una cura al VIH estriba en que el virus tiene la capacidad de esconderse. Las TAR, como se ha dicho, reducen el virus a cantidades indetectables. Pero esto no significa que desaparezca del organismo: de hecho, permanece oculto en células del sistema inmunológico, formando lo que se conoce como reservas de virus. El virus puede pasar décadas en estado latente, pero el riesgo de que se active y comience a replicarse de nueva cuenta existe. Las tecnologías actuales de medición no permiten determinar con total seguridad cuál es la carga viral una vez que se vuelve indetectable. De ahí que una persona que empieza TAR tiene que seguir el tratamiento toda la vida.

Actualmente, se exploran dos vías principales de curación. Con la llamada "shock and kill" se ha buscado un tratamiento que estimule la producción de VIH en las células que actúan como reserva, forzando al virus a salir de su escondite, para después atacarlo con una TAR o provocando una reacción inmune del propio organismo. Hasta el momento, los estudios no han mostrado efectos importantes.³⁸

Una segunda aproximación, llamada "block and lock", se ha centrado en la investigación de una proteína que desencadena el proceso de transcripción que permite la replicación del virus. Detener el funcionamiento de esa proteína permitiría bloquear a su vez la replicación del virus, que quedaría encerrado en la célula que le sirve de guarida. Este mecanismo se ha estudiado en animales, y aún es necesario hacer estudios en humanos para determinar su posible eficacia.

Una opción que también se ha explorado es el trasplante de células madre. Existe un caso, el de Timothy Brown, conocido también como el paciente de Berlín, que experimentó una curación completa (el virus desapareció de su organismo) tras un trasplante de médula, el cual recibió como parte de un tratamiento contra la leucemia. Esta aproximación terapéutica se ha repetido en múltiples ocasiones, teniendo como resultado una reducción significativa de la reserva de virus, pero no su total eliminación.

La terapia genética también ofrece posibilidades. La tecnología de edición genética CRISPR podría permitir editar el genoma de una célula infectada, ya sea para remover ciertos genes que facilitan la replicación del virus, o para insertar genes que ayuden a desatar una respuesta inmune. Un estudio en ratones mostró que era posible reducir la carga viral utilizando CRISPR en combinación con TAR. Es necesario realizar estudios en humanos para determinar si esta ruta terapéutica es viable.^{39 40}

La innovación encaminada a buscar curas para el VIH tiene caminos amplios y prometedores que recorrer. Mientras tanto, contamos con numerosos mecanismos de prevención, desde el preservativo hasta el PrEP, y con tratamientos que permiten a las personas portadoras de VIH tener una esperanza de vida normal con buena calidad de vida. Lo que resta es asegurar que todas las personas tengan acceso a la prevención, al diagnóstico temprano y, en caso de ser necesario, al tratamiento oportuno. En esos rubros, los caminos para un mejor futuro están trazados y probados.

La extraordinaria respuesta de salud pública a la epidemia de VIH/Sida



**BRENDA
CRABTREE
RAMÍREZ**

Infectóloga especialista en VIH, Departamento de Infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

La historia de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está llena de éxitos y lecciones. En tan sólo 39 años, una enfermedad que parecía ser una sentencia de muerte se convirtió en una enfermedad controlable. Las personas que viven con el virus tienen una expectativa de vida cada vez más cercana a la de las personas que no, y gozan además de una excelente calidad de vida.

La epidemia del VIH/Sida ha revolucionado la manera de abordar los problemas de salud pública y ha demostrado que la unión de la sociedad civil y la comunidad científica permite enfrentar desafíos complejos desde el punto de vista científico y social. Gracias a esta epidemia se ha hecho visible que la inequidad, la pobreza, la violencia y las leyes punitivas contra las minorías (personas de la comunidad LGBTTI, usuarios de drogas intravenosas, indígenas, migrantes, entre otros) son grandes obstáculos en el combate de esta y muchas otras enfermedades.

El trabajo comunitario ha sido importantísimo en la lucha mundial contra el Sida. En nuestro país, por ejemplo, alrededor del 15% de los nuevos diagnósticos de VIH se realiza a través de ONGs que ofrecen ese servicio. Los activistas y trabajadores comunitarios han permitido el acceso a la salud de las personas más marginadas y vulnerables que viven con VIH. Además, juegan un papel fundamental en la promoción de la salud sexual a nivel comunitario, favoreciendo mecanismos de prevención de infecciones de transmisión sexual.

Como resultado de las valientes acciones de activistas, defensores, científicos y otros actores que, en buena medida, fueron desencadenadas por la crisis que desató la epidemia de VIH/Sida, hemos avanzado en el reconocimiento de los derechos LGBTTTI. Además, el trabajo sexual tiene más visibilidad e incluso se ha legalizado en muchos países de América Latina. Adicionalmente, se ha modificado el marco legal para prohibir la discriminación por motivos de orientación sexual o estatus de VIH.

No obstante, persisten profundas barreras sociales y estructurales. Los altos niveles de violencia motivada por el género y la discriminación siguen interponiéndose en la respuesta global al VIH, dado que dificultan el acceso a los servicios de salud y a la educación precisamente en las poblaciones más afectadas por el VIH.

Este panorama se agrava con fenómenos nuevos en nuestro país, como los desplazamientos migratorios masivos. En muchas ocasiones, las personas que abandonan su país en situación precaria se ven en la necesidad –cuando no son directamente forzadas a hacerlo– de realizar sexo transaccional o trabajo sexual, situándose en una extrema vulnerabilidad al no tener acceso a servicios de salud ni métodos de prevención de enfermedades de transmisión sexual.

Por su parte, las personas migrantes que ya viven con VIH no tienen, por lo general, garantizado su tratamiento antirretroviral, con lo cual pueden dejar de tener el control de su carga viral, poniendo en riesgo su salud. Además, la llegada de gran número de personas puede representar un reto para los programas de VIH en los países receptores.

En mi opinión, necesitamos de un esfuerzo regional conjunto para garantizar que ningún migrante se quede sin atención médica adecuada y antirretrovirales, sin que ello afecte los programas de atención a personas que viven con VIH en cada país.

Cada región tiene desafíos únicos de acuerdo a las características de sus epidemias y gobiernos, por lo que la respuesta y lucha contra el VIH/Sida debe ser un proceso cambiante y creativo basado en la evidencia científica. Necesitamos investigación regional para responder a las preguntas de la región latinoamericana. Para hacerlo, se requiere de la convicción y conciencia sobre la gran importancia que tiene la ciencia para el bienestar de un país.

La meta de frenar la epidemia y acabar con el Sida también hace necesarios mayores esfuerzos en temas de prevención. Se requiere de una mayor sensibilización y educación a nivel social y comunitario para ampliar la aplicación de pruebas de VIH a nivel nacional. Contamos con tratamientos antirretrovirales que se pueden usar como profilaxis pre-exposición (PrEP) para prevenir la infección de VIH por vía sexual. Urge la implementación de programas de PrEP en nuestro país. La experiencia en aquellas ciudades o países que los han implementado exitosamente muestra que su uso expandido puede disminuir la incidencia de nuevos casos.

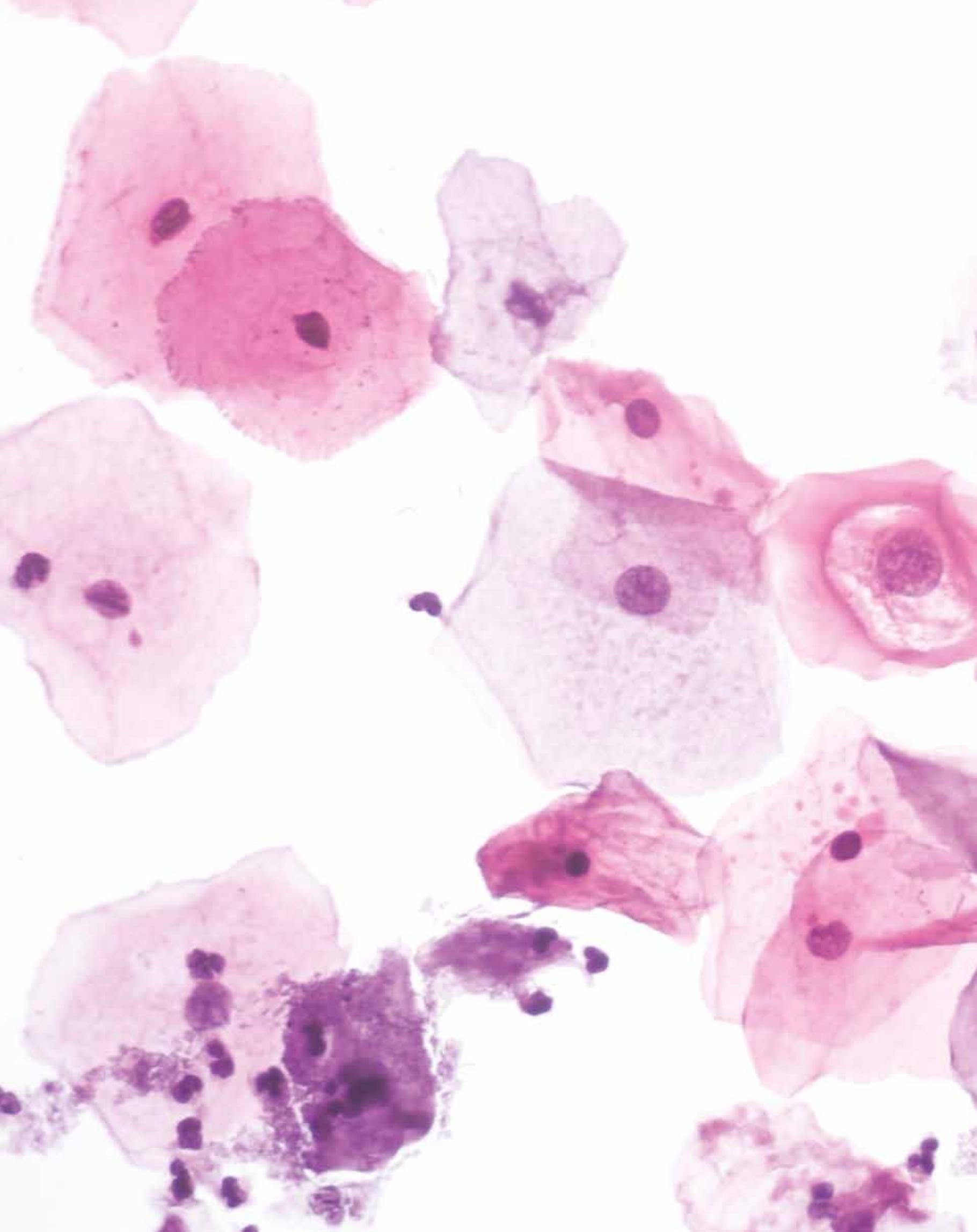
No se debe dejar de insistir en la búsqueda de una vacuna eficaz contra el VIH, a pesar de que hasta ahora los esfuerzos han sido poco alentadores. En la conferencia de la International Aids Society llevada a cabo en la Ciudad de México en julio de 2019, se anunció que, luego de exitosos estudios preliminares, se realizarán pruebas a nivel global de la vacuna llamada Mosaico, la cual se aplicará a 3,800 participantes para evaluar su efectividad. Tendremos resultados preliminares en 2022.

Es crucial el liderazgo para garantizar una adecuada cobertura para la prevención y el tratamiento de la infección por VIH. Ante los desafíos sociales y científicos, debemos demostrar resiliencia. Es esa misma resiliencia la que ha hecho posible una de las respuestas de salud pública más extraordinarias de la historia.

Referencias

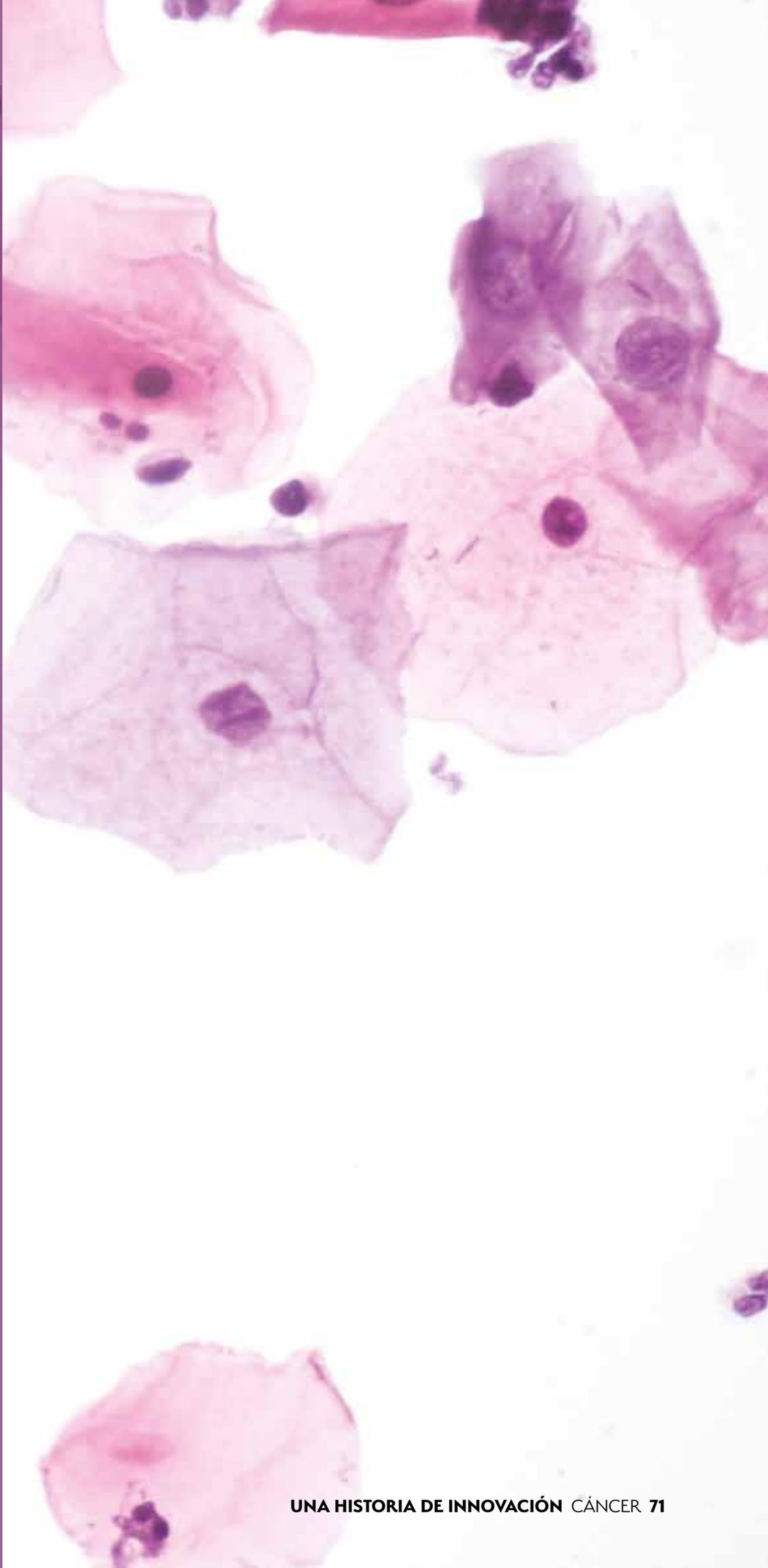
- 1 HIV.gov. A timeline of HIV. <https://bit.ly/2tkAD49>. Consultada el 6 de noviembre de 2019.
- 2 Centers for Disease Control and Prevention, Current Trends Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) –United States, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, Septiembre 24, 1982. <https://bit.ly/371lxYy>
- 3 Avert. History of HIV and Aids overview. <https://bit.ly/2SEGCLX>. Actualizada el 10 de octubre de 2019. Consultada el 6 de noviembre de 2019.
- 4 Merck Manual. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection. <https://mrkmnl.co/37p3h33>. Actualizada en marzo de 2019. Consultada el 7 de noviembre de 2019.
- 5 Info SIDA. Las fases de la infección por el VIH. <https://bit.ly/2QxX2Dd>. Actualizada en junio de 2019. Consultada el 7 de noviembre de 2019.
- 6 Samuel Ponce de León, Alejandro E. Macías, Alonso Cruz, Los primeros cinco años de la epidemia de SIDA en México: experiencia en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, *Salud Pública de México*; Vol. 30, Núm. 4 (1988). <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/160/153>
- 7 Samuel Ponce de León. "Inicio de la epidemia". En: *30 años del VIH-SIDA. Perspectivas desde México*. Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas – Fundación México Vivo. Noviembre 2011. <http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/biblioteca/documentos/30anosdelvihsida.pdf>
- 8 Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el Sida. Antecedentes del Consejo Nacional para la Prevención y el Control del sida (Conasida). Publicada el 16 de febrero de 2015. Consultada el 11 de noviembre de 2019. <https://bit.ly/2SHGN9k>
- 9 Info SIDA. Glosario del VIH/SIDA. <https://bit.ly/37rYeI7>. Consultada el 6 de noviembre de 2019.
- 10 A Failure Led to Drug Against AIDS. *The New York Times*. 20 de septiembre de 1986. <https://www.nytimes.com/1986/09/20/us/a-failure-led-to-drug-against-aids.html>
- 11 Fischl, Margaret A., et al. The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex. *New England Journal of Medicine*. 1987; 317: 185-191. <https://bit.ly/2rM16re>
- 12 Stefano Vella et al. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS*: June 19th, 2012 - Volume 26 - Issue 10 - p 1231–1241. <https://bit.ly/2QeEGs5>
- 13 Douglas T. Dietrich. Disease Management. Constructing Optimal NRTI-Based Combinations: Past, Present, and Future. *Medscape General Medicine*. 2006;8(1):16. https://www.medscape.com/viewarticle/521671_2
- 14 Samuel Broder. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral research*, 85(1), 1–18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2815149/>
- 15 Getting better: 200 years of medicine. *New England Journal of Medicine*. Video. 2012. 44 min. <https://www.youtube.com/watch?v=Qxx14RCxblg>
- 16 Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. 3-Year Suppression of HIV Viremia with Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine. *Ann Intern Med*. 2000;133:35–39. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-1-200007040-00007>
- 17 Stefano Vella et al. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS*: June 19th, 2012 - Volume 26 - Issue 10 - p 1231–1241. <https://bit.ly/2snzCsh>
- 18 Megan Cully. Protease inhibitors give wings to combination therapy. *Nature*. Publicada el 28 de noviembre de 2018. Consultada el 14 de noviembre de 2018. <https://www.nature.com/articles/d42859-018-00015-7>
- 19 Frank J. Pallela Jr. et al. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 1998; 338:853-860. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199803263381301>
- 20 Gustavo Reyes Terán. "El tratamiento antiretroviral". En: *30 años del VIH-SIDA. Perspectivas desde México*. Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas – Fundación México Vivo. Noviembre 2011. <http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/biblioteca/documentos/30anosdelvihsida.pdf>
- 21 M. Christine Jamjian; Ian R. McNicholl. Enfuvirtide: First Fusion Inhibitor for Treatment of HIV Infection. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2004;61(12). <https://www.medscape.com/viewarticle/481721>
- 22 Vicente Soriano, Eva Poveda. Maraviroc: farmacocinética, interacciones y mecanismo de acción. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Vol. 26. Núm. S11. Octubre 2008. <https://bit.ly/2tiNCmY>
- 23 Yetlanezi A. Vargas Infante. "Evolución del TAR: mejores fármacos y menos tomas". En: *30 años del VIH-SIDA. Perspectivas desde México*. Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas – Fundación México Vivo. Noviembre 2011. <http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/biblioteca/documentos/30anosdelvihsida.pdf>
- 24 Blake Max; Sonia Vibhakar. Dolutegravir: A New HIV Integrase Inhibitor for the Treatment of HIV Infection. *Future Virology*. 2014;9(11):967-978. https://www.medscape.com/viewarticle/836804_9
- 25 National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Antiretroviral Drug Discovery and Development. Última revisión el 26 de noviembre de 2018. Consultada el 15 de noviembre de 2018. <https://bit.ly/2tXYabx>
- 26 Comunicado de prensa de UNAIDS. Ground-breaking trial results confirm HIV treatment prevents transmission of HIV. 12 de mayo de 2011. <https://bit.ly/39rCnJB>
- 27 Avert. Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Prevention. Última revisión el 3 de octubre de 2019. Consultada el 15 de noviembre de 2019. <https://bit.ly/2QxY7ef>
- 28 Censida. ¿Qué es la profilaxis Pre Exposición (PrEP)? Publicada el 20 de septiembre de 2019. Consultada el 15 de noviembre de 2019. <https://www.gob.mx/censida/articulos/que-es-le-profilaxis-pre-exposicion-prep>
- 29 Avert. Life expectancy for people with HIV is now near-normal – but only for those accessing treatment. 15 de mayo de 2017. Consultado el 19 de noviembre de 2019. <https://www.avert.org/news/life-expectancy-people-hiv-now-near-normal-%E2%80%93-only-those-accessing-treatment>
- 30 ONUSIDA. Hoja informativa – Actualización global sobre el Sida 2019. Consultada el 19 de noviembre de 2019. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
- 31 Censida. Día mundial del Sida. 2018. Consultada el 19 de noviembre de 2019. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/415703/Boleti_n_Di_a_Mundial_2018_Vfin.pdf
- 32 Pablo F. Belaunzarán. Mortalidad por VIH en México. Ponencia en el XIX Simposio Internacional sobre VIH/Sida. 2017. Consultada el 19 de noviembre de 2019. <http://www.amimc.org.mx/wp-content/uploads/2017/09/Mortalidad-por-VIH-en-Me%C-C%81xico.pdf>
- 33 World Health Organization. HIV Vaccine development. Consultada el 19 de noviembre de 2019. https://www.who.int/immunization/research/development/hiv_vaccdev/en/
- 34 Emiliano Rodríguez Mega. 'Mosaic' HIV vaccine to be tested in thousands of people across the world. *Nature*. Publicada el 31 de julio de 2019. Consultada el 20 de noviembre de 2019. <https://www.nature.com/articles/d41586-019-02319-8>
- 35 International Aids Society. New drugs and more effective treatment regimens featured at IAS 2019. Comunicado de prensa, 24 de julio de 2019. Consultado el 20 de noviembre de 2019. <https://mailchi.mp/ias2019/new-drugs-press-release?e=cce6a62396>
- 36 Joe Gramigna. Merck evaluating novel HIV drug as implant for long-lasting PrEP. *Healio Infectious Disease News*. Publicada el 29 de julio de 2019. Consultada el 20 de noviembre de 2019. <https://bit.ly/35c9zI9>
- 37 AIDS Info. Islatravir. Última revisión el 20 de agosto de 2019. Consultada el 20 de noviembre de 2019. <https://bit.ly/2MJGN4K>
- 38 Avert. Searching for a Cure for HIV and AIDS. Última revisión el 10 de octubre de 2019. Consultada el 20 de noviembre de 2019. <https://bit.ly/2QxWAVx>
- 39 CRISPR helps to rid mice of HIV. *Nature*. Publicada el 4 de julio de 2019. Consultada el 20 de noviembre de 2019. <https://www.nature.com/articles/d41586-019-02076-8>
- 40 Avert. Searching for a Cure for HIV and AIDS. Última revisión el 10 de octubre de 2019. Consultada el 20 de noviembre de 2019. <https://bit.ly/36cNLHp>





¡CÁNCER

De los
campos
de batalla
al genoma
humano



1942

Con el uso de la mostaza nitrogenada inicia el tratamiento del cáncer por medios químicos.

1947 Con la aminopterina se consigue la remisión completa de la leucemia aguda en un niño.

1955

En Estados Unidos arranca el National Cancer Chemotherapy Program, en busca de compuestos que puedan servir para tratar la enfermedad.

1946

Se crea el Instituto Nacional de Cancerología en México.



nuevas vacunas
terapéuticas
contra el
cáncer están en
investigación

EL CAMINO RECORRIDO

A la mitad del siglo XX, el cáncer comenzaba a despuntar como uno de los grandes desafíos para la salud en el mundo. Si en 1936 ocupaba el lugar 17 entre las causas de muerte en México, en 1950 ya se encontraba en el lugar 11, y en 1960 estaría en el quinto. A comienzos del siglo XXI ocuparía el tercero.

Ya desde entonces los esfuerzos para estudiarlo y tratar de manera eficaz a las personas que lo padecen eran constantes. Desde el siglo XIX se realizaba la extracción de tejidos cancerosos por medio de cirugía, y los procedimientos de esta clase se perfeccionaban año tras año. La radioterapia, el uso de la radiación concentrada en una zona del cuerpo para matar a las células tumorales, era empleada con buenos resultados desde 1899.¹ El trabajo conjunto entre gobiernos y comunidades científicas se traducía en la creación de instituciones para la investigación, el tratamiento, la formación de especialistas y la concientización en torno a la enfermedad. En Estados Unidos el National Cancer Institute (NCI) se fundaba en 1937. En México, en 1941 arrancaba la Campaña Nacional Contra el Cáncer, y el Instituto Nacional de Cancerología sería creado en 1946.²

1960s

El uso de terapias combinadas como VAMP y MOMP muestra que la quimioterapia es un tratamiento eficaz contra el cáncer.

1970s

La quimioterapia como coadyuvante a cirugía o radioterapia ayuda a disminuir la mortalidad de cáncer de mama y colorectal.

1971

Inicia en Estados Unidos la Guerra contra el cáncer.

16.7

por ciento es la reducción en la tasa de mortalidad de 15 tipos de cáncer entre 1997 y 2007.

En la década de los 40, la investigación farmacéutica condujo a dos hallazgos que abrirían un nuevo campo de alternativas terapéuticas para el tratamiento del cáncer. En 1942, científicos de la universidad de Yale estudiaron los efectos de la mostaza nitrogenada –una sustancia derivada del gas mostaza, arma química usada durante la Primera Guerra Mundial– sobre tumores del sistema linfático en ratones. Al encontrar actividad antitumoral, probaron su eficacia en un hombre enfermo de linfoma de Hodgkin, un cáncer del sistema linfático. La respuesta al tratamiento con mostaza nitrogenada fue inmediata y muy positiva, aunque un mes más tarde el paciente recayó y no respondió a dosis subsecuentes. Este primer tratamiento se consideró un éxito relativo, y en los años siguientes se siguió experimentando con tratamientos de mostaza nitrogenada para distintos tipos de cáncer.³

Aunque pronto se concluyó que este compuesto no era la cura que se anticipaba, pues solo provocaba una remisión breve del cáncer, los resultados estimularon la búsqueda de otros compuestos con actividad antitumoral. Ello significó el inicio del capítulo de la quimioterapia, el tratamiento del cáncer por medios químicos.^{4,5}

La mostaza nitrogenada fue el primero de los agentes alquilantes, los cuales interfieren con el ADN de las células e impiden la formación de células cancerosas. Aunque los primeros compuestos de mostaza nitrogenada ya no son usados, a partir de ellos se crearon derivados que tienen una acción más selectiva contra las células tumorales. Uno de ellos es la ciclofosfamida, sintetizada en 1958 y utilizada hasta el día de hoy en el tratamiento de cáncer de mama, de ovario, de pulmón, linfoma y leucemia, entre otros.⁶ Otros agentes alquilantes que siguen usándose son la dacarbazina (aprobada por la FDA en 1975) y los compuestos con platino (descubiertos en 1965 en la Universidad de Michigan), los cuales forman parte de la terapia de primera y segunda línea para varios tipos de cáncer, entre los que se encuentran el de esófago, estómago, genitourinarios, de cabeza y cuello.⁷

Un segundo hallazgo importante se dio en 1947, cuando un patólogo de la universidad de Harvard consiguió, con el uso de aminopterina, la remisión completa en un niño enfermo de leucemia aguda. La aminopterina, un antagonista del ácido fólico, fue el primero de los antimetabólitos, moléculas que imitan la estructura de otras moléculas esenciales para el funcionamiento celular y bloquean los procesos que permiten su multiplicación. A comienzos de los años 50, la aminopterina sería sustituida por el metotrexato, el cual sigue siendo usado para reducir el crecimiento de tumores sólidos, como los que se presentan en el cáncer de cabeza y cuello, mama, ovario, vejiga y coriocarcinoma.^{8,9}

Estos hitos terapéuticos sirvieron para que, en 1955, el NCI pusiera en marcha su National Cancer Chemotherapy Program, un programa para el desarrollo de medicamentos con el cual la industria farmacéutica colaboraría de forma cercana. Desde 1955, en el marco del programa se estudiaron cientos de miles de agentes –incluyendo sustancias químicas sintéticas, plantas y criaturas marinas–, en busca de propiedades anticancerígenas. De ese esfuerzo resultarían numerosos compuestos cuyo uso permitiría un avance en el tratamiento del cáncer.^{10,11}

En 1960, la cantidad de personas afectadas por cáncer que moría a causa del avance de la enfermedad en México había decrecido de un 75% a un 55%.¹²

Pero aún en esos años el interés científico por la quimioterapia se mezclaba con el escepticismo. Un destacado hematólogo decía en 1957 que: “Estos medicamentos son maravillosos y al mismo tiempo decepcionantes. Una, dos, tres veces hacen desaparecer los tumores, liberan la sangre y la médula ósea; después su poder se agota y la leucemia reanuda su marcha irreversible”. Y aún en 1962, el escepticismo se mantenía: “en la actualidad sería más apropiado llamar a la quimioterapia ‘quimiopraxis’, porque se da mucho tratamiento, pero poca terapia efectiva”.^{13,14}

Para cambiar esta percepción, era necesario conseguir evidencia de que la quimioterapia podía curar el cáncer. Esta llegaría en la década de los 60 con la administración de las terapias combinadas. Se entendía en este punto que uno de los retos a vencer era la resistencia que las células tumorales adquirirían ante los tratamientos. Se pensó que la administración de medicamentos con mecanismos de acción distintos podía impedirla o retrasarla.¹⁵

1984

La mortalidad de la leucemia infantil y el linfoma de Hodgkins ha caído en un 65% en Estados Unidos gracias a las terapias combinadas.

1987

Se descubre que los cánceres de mama positivos al gen HER2 se extienden más rápidamente.

1990

Inicia el Proyecto Genoma Humano, para identificar y cartografiar los genes que conforman dicho genoma.

En los primeros años de la década, la combinación VAMP (que incluía vincristina, un alcaloide derivado de la planta *Vinca rosea*, ametopterina y mercaptopurina, ambos antimetabolitos, y prednisona, un corticoesteroide) fue utilizada en el tratamiento de la leucemia aguda infantil. Si hacia 1960 un 25% de las personas tratadas con un solo compuesto alcanzaba una remisión completa, para finales de la década la combinación VAMP había elevado esa cifra al 60%.

Entre 1964 y 1967, se trató el linfoma de Hodgkin en estado avanzado con las combinaciones MOMP (mostaza nitrogenada, vincristina, metotrexato y prednisona) y MOPP (que sustituyó el metotrexato con procarbazona). Si antes solo se conseguían breves remisiones en 25% de los pacientes, bajo este esquema subieron hasta 80%. 40 años después, 60% de los pacientes tratados en ese primer estudio no había recaído. Para 1984, la mortalidad por la leucemia infantil y el linfoma de Hodgkin había caído en 65% gracias a la rápida adopción de estas nuevas terapias.^{16 17}

La evidencia que mostraba que los medicamentos contra el cáncer podían curar la enfermedad fue uno de los motores de la promulgación, en Estados Unidos, de la National Cancer Act de 1971, que marcó el inicio de la Guerra contra el cáncer. Los fondos destinados al desarrollo de nuevos medicamentos y a la investigación clínica aumentaron, y nuevas clases de tratamientos farmacológicos fueron desarrolladas.

Para 1984, la mortalidad por leucemia infantil y linfoma de Hodgkin había caído en 65% gracias a la adopción de terapias combinadas en los años 60.

Estas innovaciones eran la culminación de un trabajo de años. Un ejemplo de ello es una molécula que fue hallada cuando el NCI estudiaba muestras de plantas en busca de agentes anticancerígenos. En 1967 se logró aislar una sustancia encontrada en el árbol del tejo y denominada paclitaxel, de la que se sospechaba que tenía propiedades antitumorales. Esta sospecha se confirmaría en 1977, en pruebas en ratones. A pesar del gran interés en la molécula, los estudios avanzaron lentamente, porque la materia prima era escasa. Esto se resolvería en 1984, con el desarrollo de una versión semisintética. En ese mismo año, a dos décadas de su descubrimiento, las pruebas clínicas con el paclitaxel dieron inicio. Los primeros hallazgos, en 1987, mostraron que un 30% de pacientes con cáncer de ovario resistente a otros tratamientos respondían al paclitaxel. En diciembre de 1992, el medicamento fue registrado como quimioterapia para el tratamiento del cáncer de ovario, y en 1994 también para el cáncer de mama. Hoy en día se usa, solo o en combinación con otras sustancias, para el tratamiento de cánceres de ovario, mama y de pulmón de células no pequeñas.¹⁸

En los años 70 también se estudió la quimioterapia como adyuvante después de un primer tratamiento con radioterapia o cirugía, con el objeto de destruir las células cancerosas que puedan haber permanecido en el organismo después de dichos procedimientos. Dos estudios pusieron a prueba el efecto de sendas terapias –mostaza de fenilalanina, o L-PAM, y una combinación de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo– en mujeres afectadas por cáncer de seno que previamente habían sido sometidas a una mastectomía radical y cumplían ciertas condiciones clínicas. Los resultados, dados a conocer al cabo de cinco años, mostraron la eficacia de esta aproximación. Más del 50% de las mujeres que participaron tuvo respuesta al tratamiento, y un 20% de ellas tuvo una remisión completa. El seguimiento de los resultados 30 años más tarde mostraría que esta reducción del riesgo se mantenía. Estudios subsecuentes mostraron la viabilidad del tratamiento con terapias coadyuvantes en otros cánceres, como el colorrectal, ayudando a disminuir su mortalidad.

1998

Trastuzumab, primer anticuerpo monoclonal, se usa contra el cáncer de seno positivo al gen HER2.

2001

Se aprueba imatinib, primera terapia dirigida, para el tratamiento de leucemia mieloide crónica.

2003

La secuencia completa del genoma humano es publicada.

En 1974 se investigó el efecto de una terapia combinada de cisplatino, vinblastina y bleomicina en el tratamiento del cáncer testicular. Gracias a ella, la tasa de curación subió de 10% a 60%.

Hasta la fecha, la quimioterapia se utiliza para el tratamiento de este tipo de cáncer, que es curable en la mayor parte de los pacientes. Todas estas experiencias dejaron claro que el tratamiento del cáncer no tenía soluciones fáciles, y que el entrecruzamiento de rutas terapéuticas era necesario.^{19 20 21}

La terapia dirigida fue la siguiente gran revolución farmacológica en el tratamiento del cáncer después de la quimioterapia. A diferencia de esta, que ataca de modo indiscriminado a las células que están en reproducción acelerada –incluyendo a células sanas–, la terapia dirigida solo bloquea el crecimiento y proliferación de las células cancerosas, al interferir con moléculas cruciales.

A comienzos de los años 90 se estableció que los genes responsables del cromosoma Filadelfia, una anomalía genética identificada en 1961, eran los causantes de la leucemia mieloide crónica (LMC). Esta anomalía lleva a una producción excesiva de tirosin-quinasa, una enzima que promueve el crecimiento de las células cancerígenas. Imatinib, una molécula diseñada para inhibir a dicha enzima, fue autorizada en 2001, luego de que un estudio clínico mostró que 98% de los pacientes había respondido bien al tratamiento. Anteriormente, las únicas opciones terapéuticas con que contaban las personas afectadas por LMC eran el trasplante de médula o la administración de interferones, ninguna de las cuales representaba una cura, y solo 30% de los pacientes sobrevivía más allá de 5 años. Con imatinib, este panorama cambió: el porcentaje de supervivencia alcanza al menos 89%. Estudios posteriores mostrarían que la molécula también podía utilizarse para tratar ciertos tumores gastrointestinales, otros tipos de leucemia, cáncer de tiroides y otros.^{22 23}

50

por ciento es el aumento en la supervivencia de cáncer de seno gracias al tratamiento con el anticuerpo monoclonal trastuzumab.

La quinasa juega un rol importante en varios tipos de cáncer, y por ello los inhibidores de esta enzima todavía son ampliamente estudiados. El uso de erlotinib y gefitinib ha mejorado el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, que representa el 85% de todos los cánceres de pulmón. Sunitinib y sorafenib se usan contra el cáncer renal y el hepatocelular. En 2018, una combinación de dabrafenib y trametinib fue el primer tratamiento específico aprobado para el cáncer anaplásico de tiroides, una afección rara. Se estima que 80% de los pacientes que participaron en el estudio que llevó a la aprobación seguiría con vida después de un año, frente a un 20-40% de los que recibieran otras terapias.^{24 25 26}

Otro tipo de terapias dirigidas son los anticuerpos monoclonales, copias sintéticas de las proteínas que el sistema inmune utiliza para combatir cuerpos extraños.

En 1979, se identificó el gen HER2, ligado a varios tipos de cáncer. Las investigaciones realizadas en los años siguientes mostraron que ese gen produce una proteína llamada HER2, que se encuentra en la superficie de la membrana celular y controla el crecimiento y la división de las células.

Para 1987 se había establecido que los cánceres de mama (aproximadamente el 20%) positivos al gen HER2 producían un exceso de la proteína HER2, con lo cual se extendían más rápidamente y tenían mayor riesgo de recurrencia.²⁷

El anticuerpo monoclonal trastuzumab fue sintetizado a partir de estos hallazgos: al unirse a la molécula HER2, bloquea las señales que provocan el crecimiento del cáncer. En 1998, la FDA autorizó su uso junto con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de seno metastásico. Los estudios clínicos han mostrado que, en combinación con quimioterapia, retrasa el avance de la enfermedad, aumenta la supervivencia hasta en un 50% y disminuye el riesgo de muerte. Además, reduce a la mitad el riesgo de recaída, frente a un tratamiento basado solo en quimioterapia. Adicionalmente, algunos estudios han mostrado que las mujeres que padecen cáncer de seno positivo a HER2 que reciben tratamiento de trastuzumab tienen un mejor pronóstico que las que padecen cáncer de seno negativo a HER2. Se trata, en esencia, de uno de los avances más importantes en el tratamiento de este tipo de tumor maligno.^{28 29 30}

Los anticuerpos monoclonales siguen siendo objeto de estudio, pero ya han mostrado su eficacia en el tratamiento de una variedad de neoplasias. Entre otros, bevacizumab se emplea en el tratamiento del cáncer renal metastásico y el glioblastoma multiforme, y rituximab para el linfoma no Hodgkin. También se han desarrollado moléculas que combinan los anticuerpos monoclonales con moléculas quimioterapéuticas. De tal forma, cuando el anticuerpo monoclonal se une a la célula cancerosa, libera el medicamento que induce la muerte de la célula. Un ejemplo de este mecanismo es la combinación ado-trastuzumab emtansina, usada para el cáncer de seno HER2.³¹

2011

Ipilimumab, primera inmunoterapia de la clase de los inhibidores de punto de control inmunitario.

2017

Estudios muestran indicios prometedores en el tratamiento de melanoma con vacunas personalizadas.

2017

Luego de 24 años de investigación, se lleva a la clínica el primer tratamiento CAR-T. Se trata de tisagenlecleucel, indicado para la leucemia linfoblástica aguda.



Algunos anticuerpos monoclonales son también un tipo de inmunoterapia, una forma de tratamiento contra el cáncer que potencia las defensas naturales del organismo en contra del cáncer, al usar sustancias que restauran o mejoran la función inmune. Alemtuzumab, usado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, se une al antígeno CD52, presente en las células propias de la leucemia, y atrae a las células del sistema inmune para que ataquen a dichas células.³²

Los inhibidores de punto de control inmunitario son otra clase de inmunoterapia. Ciertos tipos de células sanas producen proteínas que frenan la acción del sistema inmune, evitando que las células inmunitarias las ataquen al confundirlas con cuerpos extraños. Algunas células cancerosas las producen también, y con ello evitan ser atacadas por el sistema inmunitario. Los inhibidores de punto de control inmunitario identifican estas proteínas e impiden que actúen, liberando la acción del sistema inmune contra células tumorales. Ipilimumab fue el primero de esta clase de medicamentos en ser aprobado, en 2011.³³

Se han desarrollado varias moléculas más de esta clase, que se emplean para el tratamiento de melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma de Hodgkin, cáncer de hígado y el de cabeza y cuello, entre otros, al haberse encontrado que aumentan la supervivencia y reducen el tamaño de distintos tumores.

Un estudio en fase II de 2018 examinó un tratamiento combinado de los inhibidores de punto de control inmunitario nivolumab e ipilimumab en un grupo de personas con melanoma con metástasis en el cerebro. 14 meses después de completado el tratamiento, 26% de los pacientes ya no tenía metástasis detectables, y en 30% estas se habían reducido. El 82% de ellos seguía con vida después de un año, cuando la supervivencia a este tipo de cáncer con tratamientos tradicionales se había medido en semanas.³⁴

Gracias a los avances en la biología molecular y la genética –como la decodificación, entre 1990 y 2003, del genoma humano, y la posibilidad de obtener perfiles genéticos de distintas muestras de tumores–, hoy se sabe que las características genéticas de un individuo pueden predisponerlo a cierto tipo de cáncer, y que las peculiaridades de ese cáncer pueden hacerlo más susceptible a un tratamiento que a otro. Si en el pasado los cánceres se clasificaban en función de la parte del cuerpo a la que afectaban o de su grado de avance, y se administraban tratamientos en función de esos factores, la medicina personalizada promete la posibilidad de contar con un tratamiento preciso para cada individuo, en función de su perfil genético y de las características del tumor que lo aqueja. Es cada vez más común que las personas que padecen melanoma, ciertos tipos de leucemia o de cánceres de seno, pulmón, colon y recto sean sometidas a pruebas para determinar si son susceptibles a terapias dirigidas. El trabajo para identificar los cambios genéticos que ocasionan que el cáncer se desarrolle avanza cada vez más, y la medicina personalizada podría ser un día el estándar del tratamiento del cáncer.^{35 36 37}



EL FUTURO DE LA INNOVACIÓN

En 70 años se han hecho grandes progresos en la comprensión y el tratamiento del cáncer. No obstante, debido a la complejidad de la enfermedad, al crecimiento y envejecimiento de la población, y a la proliferación de estilos de vida que conllevan factores de riesgo para su desarrollo, el cáncer sigue siendo uno de los grandes problemas de salud pública a nivel mundial. En 2018 causó 9.5 millones de muertes y 18 millones de casos nuevos. Es la segunda causa de muerte a nivel mundial: 1 de cada 6 muertes se deben a la enfermedad. Los tipos más comunes de cáncer son el de pulmón, seno, colorrectal, próstata, cáncer de piel (no melanoma) y estómago, y los más letales son el de pulmón, colorrectal, estómago, hígado y seno.³⁸

El panorama en México es similar. En los últimos años, el cáncer se ha situado entre la segunda y la tercera causa de muerte, y representa actualmente un 12% de todas las defunciones. En 2018 se registraron 83,476 muertes y 190,667 casos nuevos, siendo más frecuentes los cánceres de próstata, colorrectal, tiroideo y uterino.³⁹

3

mil nuevos tratamientos contra el cáncer están en desarrollo actualmente.

Aunque se han realizado esfuerzos aislados, la vigilancia epidemiológica del cáncer ha sido mayormente nula en México. Esto podría cambiar gracias a la puesta en marcha, en 2016, de la Red Nacional de Registros de Cáncer, que permitirá determinar con precisión las tasas de incidencia, prevalencia, y mortalidad de los distintos tipos de cáncer en el país. Ante la información parcial y poco representativa, se hace necesario recurrir a estimaciones internacionales.^{40 41}

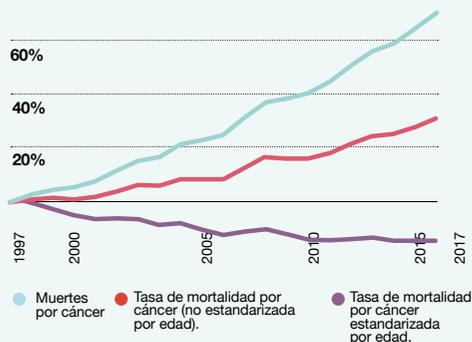
Los datos de la International Agency for Research on Cancer muestran que la mortalidad de los principales tipos de cáncer en México ha aumentado de manera constante desde 1955 (la fecha más antigua de la que dispone dicho registro), aun si ciertos tipos de cáncer, como el de pulmón y el cérvico uterino, parecen ir en descenso.

Plantarle cara al cáncer requiere la acción combinada de la innovación, la detección temprana y la prevención de factores de riesgo.

Dado que el mayor número de muertes por cáncer ocurre en las personas mayores de 50 años, es de esperarse que ese número crezca conforme la población aumenta y envejece. La tasa de mortalidad estandarizada por edad, usada para hacer comparaciones, permite observar cómo cambiarían las tasas de mortalidad del cáncer si la estructura de la edad de la población no hubiera cambiado. Esta métrica muestra un lento avance en la lucha contra la enfermedad. A nivel global, la tasa estandarizada por edad bajó de 143 muertes por cada 100,000 habitantes en 1990 a 121 por 100,000 en 2017; en México, de 101.99 muertes por cada 100,000 habitantes en 1990 a 86.29 por cada 100,000 en 2017.⁴²

Las cifras indican también que las personas enfermas de cáncer viven más tiempo gracias a los tratamientos que reciben. En Estados Unidos, las tasas de supervivencia a cinco años –es decir, la probabilidad de que una persona diagnosticada con cáncer sobreviva durante ese lapso– para todos los tipos de cáncer pasaron de 50.3% de 1970-77 a 67% en 2007-2013. No todos los cánceres se comportan de la misma manera: en el caso del cáncer de próstata, la tasa pasó del 67.8% al 98.6%, y en el de mama de 74.8% a 89.7%. El de páncreas pasó de 2.5% a 8.2%, y el de hígado de 3.4% a 17.6%.

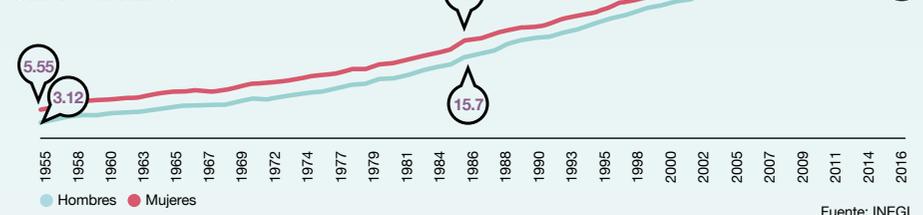
Variación en tres medidas de muertes por cáncer en México



Fuente: Our World in Data

Total de muertes por principales tipos de cáncer en México en hombres y mujeres. 1955-2016

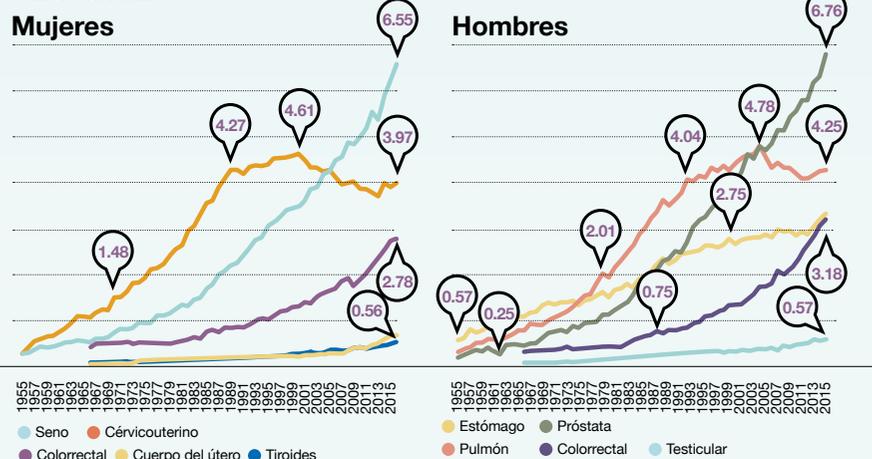
Cifras en miles



Fuente: INEGI

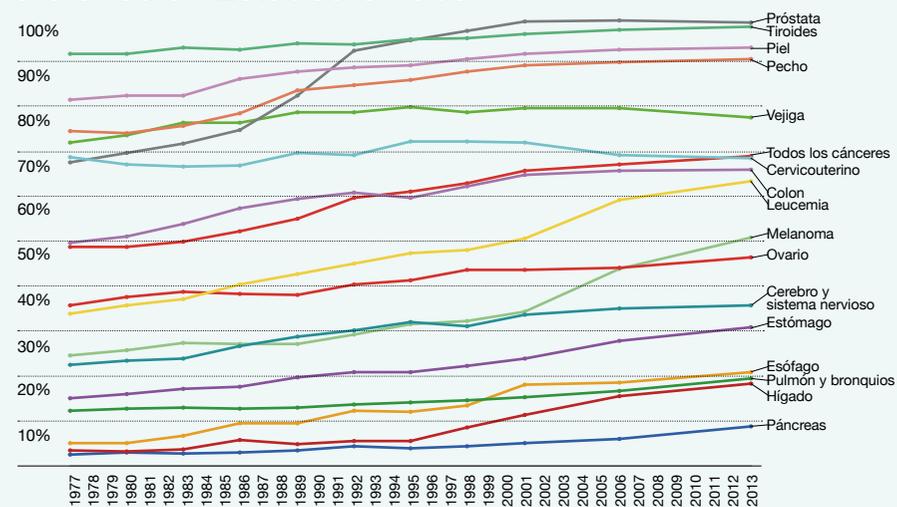
Muertes por tipo de cáncer

Cifras en miles



Fuente: International Agency for Research on Cancer

Tasas de supervivencia a 5 años en Estados Unidos



Fuente: National Cancer Institute

Un estudio de 2015 analizó datos provenientes de 67 países (México no estaba entre ellos) acerca de la supervivencia a 5 años de distintos tipos de cáncer. Sus resultados muestran que la tasa para los cánceres de colon, rectal y seno ha subido de manera sostenida en los países desarrollados –alcanzó el 60% en los años de 2005 a 2009–, mientras que el de hígado y el de pulmón siguen siendo letales –menos de 20%–. Aunque la supervivencia del cáncer de próstata ha aumentado enormemente, las tendencias varían de país en país. La supervivencia a cinco años de la leucemia linfoblástica aguda infantil, por ejemplo, es de menos de 60% en muchos países, pero llega a ser del 90% en otros como Canadá. La variedad de resultados, atribuible a las diferentes capacidades de los sistemas de salud de cada país, confirma que el estado de la lucha contra el cáncer no es el mismo en todo el mundo.⁴³

Otro estudio calculó que los avances en el tratamiento y el diagnóstico temprano del cáncer condujeron a una reducción del 16.7% en la tasa de mortalidad a 3 años de 15 distintos tipos de cáncer, entre 1997 y 2007. Solo los avances del tratamiento, incluyendo nuevos medicamentos, son responsables del 73% de la caída en la tasa de mortalidad.⁴⁴

En la actualidad, hay más 3,000 proyectos de desarrollo de tratamientos para el cáncer –entre ellos, 200 inmunoterapias–, tanto para los tipos más comunes como para formas raras de la enfermedad.

La exploración de nuevas opciones de inmunoterapia, así como de terapias combinadas para el tratamiento de distintos tipos de cáncer, son el centro de las búsquedas presentes.⁴⁵

La clase de inmunoterapia más recientemente aprobada es la llamada CAR-T. En ella, las células T, un tipo de células del sistema inmunitario, son extraídas del paciente y modificadas genéticamente en laboratorio para que sean capaces de atacar al cáncer, mediante la adición de un receptor que se une a ciertas proteínas de las células cancerosas. Una vez modificadas, son de nueva cuenta introducidas al paciente.

El desarrollo de los receptores de antígenos quiméricos (CAR, en inglés) comenzó en 1993, pero fue en 2017 que la FDA autorizó tisagenlecleucel, el primer tratamiento CAR-T, indicado para la leucemia linfoblástica aguda, luego de que un estudio observara una remisión del cáncer en 52 de los 63 pacientes que participaron. En 75% de los pacientes, la leucemia no había vuelto después de 6 meses. Otros dos tratamientos CAR-T se han autorizado para el tratamiento de linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple. Se estudian más de 20 distintos receptores que pueden servir para desarrollar CAR-T aptos para el tratamiento de otros tipos de cáncer.^{46 47 48}

Las vacunas contra el virus del papiloma humano y el de la hepatitis B han ayudado a disminuir la incidencia del cáncer cérvico uterino y el de hígado (Ver capítulo Vacunas, página 14). Además de estas vacunas preventivas, en años recientes se ha buscado producir vacunas terapéuticas, diseñadas de acuerdo con las características individuales de un tumor, con el fin de estimular al sistema inmune para que lo ataque.

En Estados Unidos, sipuleucel-T fue autorizada en 2010 para el tratamiento de cáncer de próstata que ya no responde a terapia hormonal. Si bien no cura la enfermedad, se ha encontrado que esta vacuna extiende la supervivencia por varios meses. En 2017, dos pequeños estudios mostraron resultados prometedores en el tratamiento del melanoma con vacunas personalizadas. Alrededor de 96 vacunas contra el cáncer están en desarrollo en Estados Unidos.^{49 50 51 52}

También se está comenzando a investigar el potencial de la técnica conocida como CRISPR, que permite editar el ADN celular. En China y Estados Unidos se llevan a cabo estudios en los que se busca tratar a personas enfermas de cáncer con células inmunitarias que han sido modificadas para destruir células cancerosas. La técnica CRISPR también podría ser utilizada para perfeccionar los tratamientos CAR-T.⁵³

Plantarle cara al cáncer requiere una acción combinada desde varios frentes, además de la innovación farmacéutica. La detección temprana del cáncer se asocia a un mejor pronóstico, por lo cual debe ser un objetivo prioritario de sistemas de salud como el de México. También es importante poner énfasis en la prevención de los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer, como el tabaquismo, la obesidad, la vida sedentaria y el alto consumo de grasas, entre otros. El cuidado paliativo, por último, es esencial para garantizar una mejor calidad de vida para los pacientes y sus familias.

Como ha sucedido durante los últimos 70 años, el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas significará avances reales: las personas que padecen cáncer vivirán más tiempo y gozarán de una mejor calidad de vida. En un futuro no lejano, gracias a la innovación, podremos hablar de una cura para el cáncer.

Combatiendo al cáncer desde las ciudades

El cáncer es uno de los retos más grandes en materia de salud pública a nivel mundial. Los avances científicos permiten tratarlo de manera cada vez más eficaz, pero en muchos casos las probabilidades de que una persona sobreviva a esta enfermedad dependen en gran medida de su situación socioeconómica y del país en el que vive.

City Cancer Challenge (C/Can) es una fundación que busca transformar, desde las ciudades, la manera en que los actores públicos y privados diseñan e implementan soluciones para abordar la problemática del cáncer. La ciudad es el ente institucional más cercano al ciudadano y al paciente, es el espacio donde se pueden recabar los datos necesarios para definir planes costo-efectivos y de alto impacto. Por otro lado, las ciudades se pueden considerar también como laboratorios de referencia para desarrollar y probar procesos y tecnologías que pueden luego extrapolarse no sólo a nivel nacional, sino internacional.

Somos conscientes de que no hay una solución única para todas las ciudades, de ahí que hayamos desarrollado herramientas para evaluar las necesidades y prioridades de cada ciudad. Estas herramientas permiten a las ciudades recolectar más de 1,100 datos que les ayudan a evaluar la calidad, el acceso y la fuerza de trabajo en las distintas áreas involucradas en la atención del cáncer. A la vez, somos conscientes de que hay factores políticos, culturales, económicos y sociales que deben ser tomados en cuenta en las evaluaciones y en el diseño de soluciones.

Este proceso involucra a todos los actores del sistema público, privado y de la sociedad civil, que conocen el contexto único y representan a todas aquellas voces que tienen algo que decir en relación a la problemática del cáncer. Todos estos agentes locales trabajan de forma desinteresada en la identificación de los principales retos y necesidades a los que la ciudad, como un todo, debe hacer frente hoy para mejorar tanto la atención como la calidad del diagnóstico y del tratamiento de esta enfermedad. Los pacientes juegan un papel central en esta tarea, ellos nos ayudan a definir prioridades, a señalar áreas de oportunidad en el sistema de atención, a movilizar a la comunidad y crear conciencia sobre estos temas.

A partir de este diagnóstico, y con el apoyo de una red de socios a nivel global, propiciamos la puesta en marcha de soluciones innovadoras y sostenibles que pueden ser trasladadas a una escala regional, y luego nacional. De esta manera, las ciudades se convierten en agentes transformadores.



ciudades forman parte actualmente del City Cancer Challenge.

Seleccionamos a las ciudades que participan en C/Can de entre aquellas que tienen más de 1 millón de habitantes, situadas en distintas regiones geográficas, con características socioeconómicas y epidemiológicas diversas. Las ciudades seleccionadas se comprometen a adoptar un enfoque abierto, transparente, participativo y multidisciplinario en la toma de decisiones y en el monitoreo y evaluación de los resultados, adoptando una serie de indicadores de avance y reportando su progreso de manera anual. El paciente está en el centro de la evaluación y la implementación. En todo momento se busca darle apoyo y cuidados óptimos.



**ISABEL
MESTRES**

Directora global de asuntos públicos
de City Cancer Challenge.



C/Can acompaña a la ciudad en un lapso de dos a tres años, con un plan de sostenibilidad a largo plazo. Durante ese tiempo se moviliza el apoyo de socios locales, nacionales e internacionales para responder a necesidades técnicas o de capacitación. Al mismo tiempo, ayudamos a las ciudades a identificar mecanismos de financiación sostenibles para aquellas soluciones que requieran un alto grado de inversión. El objetivo a largo plazo es contribuir a la reducción de las muertes prematuras causadas por el cáncer por medio de, entre otras acciones, el mejoramiento de la infraestructura de salud, de los servicios de atención al cáncer y de la capacitación de profesionales.

Aunque la problemática de cada ciudad es única, hemos visto que las diferentes ciudades han identificado desafíos y necesidades comunes. Entre ellos, aumentar la capacidad y la calidad del diagnóstico anatomopatológico; crear plataformas tecnológicas que permitan integrar los sistemas y subsistemas de información oncológica; mejorar el acceso al cuidado, evitando retrasos y aumentando la adherencia al tratamiento; fortalecer la implementación de cuidados paliativos; fijar directrices y protocolos apropiados; y, por supuesto, asegurar que exista un número suficiente de profesionales calificados en todas las disciplinas relacionadas con el tratamiento del cáncer.

En general, las ciudades identifican la necesidad de diseñar planes de desarrollo y programas de garantía de la calidad en varios servicios de atención oncológica como la radioterapia, la anatomía patológica, la medicina nuclear, la cirugía y la medicina oncológica, entre otros. En todas las ciudades en las que hemos trabajado una necesidad urgente ha sido el establecimiento de equipos multidisciplinarios para la atención integral del paciente oncológico, al menos para los cánceres más comunes y más curables, acompañados de guías para el manejo del cáncer invasor adaptadas a las posibilidades y recursos de la ciudad.

En septiembre de 2019, la ciudad de León, Guanajuato, fue seleccionada para formar parte de C/Can. La alta tasa de mortalidad, tanto a nivel nacional en México como en el estado de Guanajuato, ha llevado a las autoridades a implementar ciertas medidas, como la realización de estudios orientados a avanzar en la detección oportuna del cáncer de mama, así como la creación de un Plan Nacional para el Control del Cáncer.

En León se ha avanzado de forma considerable para crear asociaciones público-privadas que impulsen los esfuerzos para mejorar el cuidado del cáncer. El propósito es seguir explorando este tipo de asociaciones para lograr que el tratamiento sea más asequible para toda la población, así como replicar el modelo en otras ciudades del país.

Ya hemos tenido éxito en otras ciudades de Latinoamérica. En Asunción, Paraguay, conseguimos posicionar el cáncer como prioridad política nacional a través de la aprobación de la primera ley de cáncer. En Cali, Colombia, mediante la coordinación de los esfuerzos de la Secretaría de Salud a nivel departamental y municipal, se ha reforzado la calidad de la atención oncológica e incrementado la inversión en esta área en el Hospital Universitario del Valle.

Además, con el apoyo de nuestros socios internacionales, como la Asociación Americana de Oncología Clínica ASCO, Asociación Americana para la Patología Clínica ASCP, la Organización de enfermeras oncológicas (ONS) Organismo Internacional para la Energía Atómica (OIEA) entre muchos otros, en ambas ciudades hemos avanzado en la estandarización de la calidad de los laboratorios de patología a través del desarrollo de manuales de operaciones y control de calidad; en la operación de equipos multidisciplinarios para incrementar y armonizar la calidad de los servicios oncológicos; en la elaboración de un plan de capacitación del personal de salud en las diferentes disciplinas.

México y el resto de estados miembros de la Organización de las Naciones Unidas se comprometieron a reducir la mortalidad prematura de enfermedades no transmisibles, incluido el cáncer, en 25% para el 2025 y en 30% para el 2030. Estas fechas están a la vuelta de la esquina: hay que actuar ya para fortalecer los sistemas de salud para poder ofrecer servicios oncológicos de calidad.

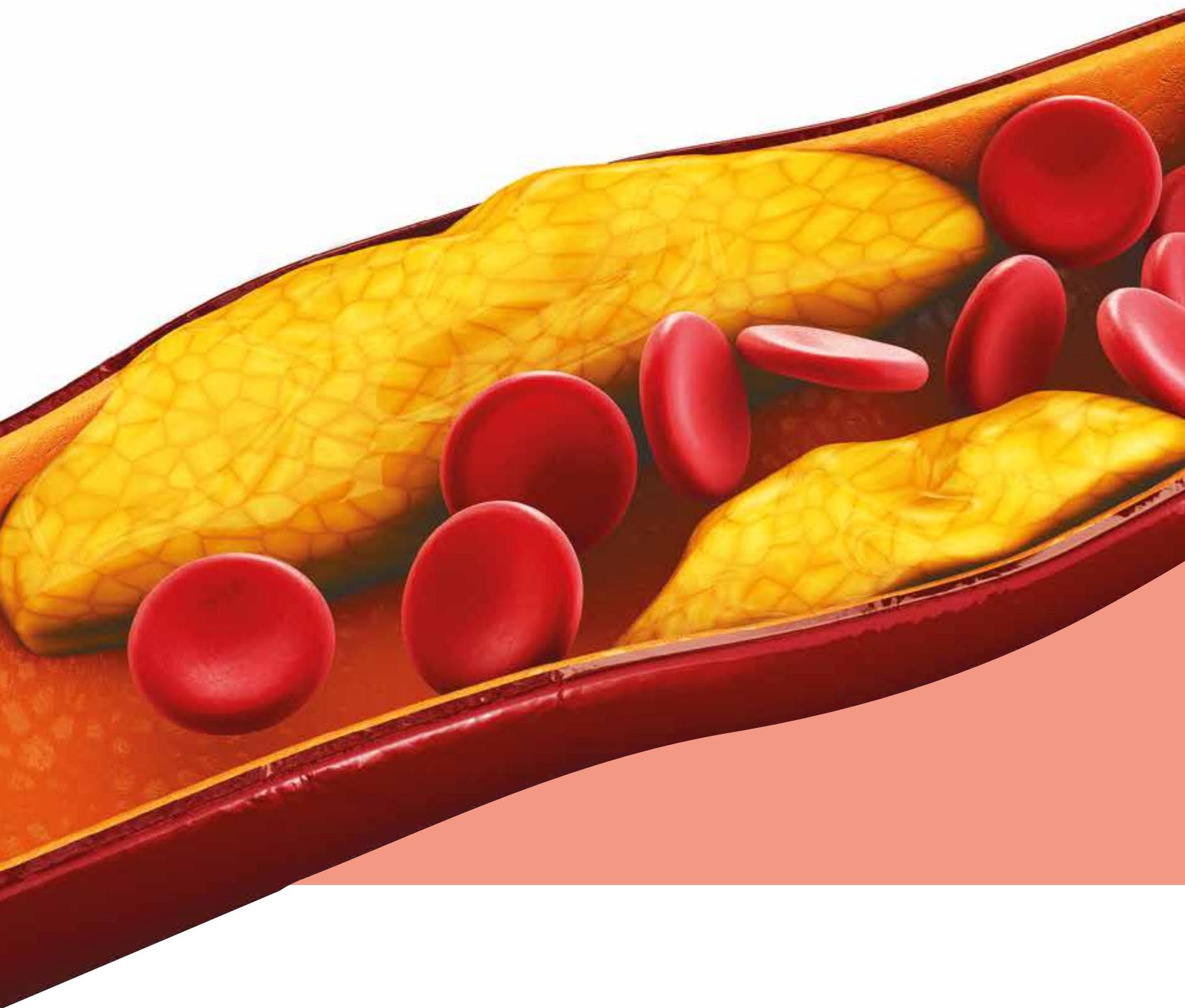
Esto no se conseguirá únicamente con voluntad política, ni a través de la investigación científica y de la introducción de nuevas tecnologías. El problema del cáncer es demasiado complejo como para pensar que la solución puede estar en manos de un solo sector, sea el gobierno, la iniciativa privada o la sociedad civil. Por ello, la colaboración multisectorial no es solo una opción más: debe ser el camino. Las alianzas público-privadas representan una oportunidad para avanzar hacia una mejor atención del cáncer. En las ciudades que forman parte de C/Can, estamos mostrando que este camino da resultados.

Referencias

- 1 Sudhakar Akulapalli. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *Journal of Cancer Science & Therapy*. Publicado el 2 de julio de 2010. Consultado el 26 de noviembre de 2019. <https://www.omicsonline.org/history-of-cancer-ancient-and-modern-treatment-methods-1948-5956.100000e2.php?aid=27>Top of FormBottom of Form
- 2 Martha Eugenia Rodríguez. El Dr. Conrado Zuckermann y la Campaña contra el Cáncer en México, 1933-1946. *Revista Conamed*. Vol. 22 Suplemento, 2017, pp 36-38. <https://www.medigraphic.com/pdfs/conamed/con-2017/cons171j.pdf>
- 3 Rose J. Papac. Origins of Cancer Therapy. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 74 (2001), p.p. 391-398. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2588755/pdf/yjbm00015-0028.pdf>
- 4 Vincent T. DeVita Jr. and Edward Chu. A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Research*. November 1 2008 (68) (21) 8643-8653. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/68/21/8643.long#sec-3>
- 5 Colvin M. Alkylating Agents. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al, editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6ª edición. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12772/>
- 6 Emadi, A., Jones, R. & Brodsky, R. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol* 6, 638-647 (2009). <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2009.146#citeas>
- 7 Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. *Front Pharmacol*. 2018 Nov 13;9:1300. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6243123/>
- 8 Sydney Farber et al, Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin). *New England Journal of Medicine*. 1948; 238:787-793. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM194806032382301>
- 9 Visentin M, Zhao R, Goldman ID. The anti-folates. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012 Jun;26(3):629-48, ix. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC377421/>
- 10 E. Frei III. The National Cancer Chemotherapy Program. *Science*. 13 agosto 1982 : 600-606. <https://science.sciencemag.org/content/217/4560/600.long>
- 11 NCI-Developmental Therapeutics Program. Approved Cancer Treatment Drugs Developed with DTP Involvement. Actualizada el 26 de agosto de 2016. Consultado el 26 de noviembre de 2019. https://dtp.cancer.gov/discovery_development/approved_drugs.htm
- 12 Conrado Zuckermann. México contra el cáncer. *Salud Pública de México*. Época V, Vol. 11, Núm. 2, 1960. <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/4413/4294>
- 13 Jean Bernard. Nuevos aspectos de la Cancerología. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología*. Número 5, junio de 1957. <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1240882810.pdf>
- 14 Hall, T. C. Chemotherapy of Cancer. *New England Journal of Medicine*. 266(3), 1962, 129-134. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM196201182660306>
- 15 Crawford S. Is it time for a new paradigm for systemic cancer treatment? Lessons from a century of cancer chemotherapy. *Front Pharmacology*. 2013 Jun 25;4:68. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3691519/>
- 16 Vincent T. DeVita Jr. and Edward Chu. A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Research*. November 1 2008 (68) (21) 8643-8653. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/68/21/8643.long#sec-3>
- 17 Devita, VT, et al. *Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease*. *Ann Intern Med*. 1970;73:881-895. <https://annals.org/aim/article-abstract/684972>
- 18 Kampan NC, Madondo MT, McNally OM, Quinn M, Plebanski M. Paclitaxel and Its Evolving Role in the Management of Ovarian Cancer. *Biomed Research International*. 2015;2015:413076. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475536/>
- 19 Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, et al. 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: Cohort study. *BMJ*. 2005;330:217-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15649903>
- 20 Valagussa P. (2009) History of Adjuvant Therapy. In: Castiglione M, Piccart M. (eds) *Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Cancer Treatment and Research*, vol 151. Springer, Boston, MA. https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-0-387-75115-3_1#citeas
- 21 Lawrence H. Einhorn. Testicular Cancer as a Model for a Curable Neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Research*. September 1 1981 (41) (9 Part 1) 3275-3280; https://cancerres.aacrjournals.org/content/41/9_Part_1/
- 22 Pray, L. Gleevec: the Breakthrough in Cancer Treatment. *Nature Education*. 2009. 1(1):37. <https://www.nature.com/scitable/topicpage/gleevec-the-breakthrough-in-cancer-treatment-565/>
- 23 Iqbal N, Iqbal N. Imatinib: a breakthrough of targeted therapy in cancer. *Chemother Res Pract*. 2014;2014:357027. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4055302/>
- 24 Venice Wing Tung Ho et al. Cancer Management by Tyrosine Kinase Inhibitors: Efficacy, Limitation, and Future Strategies. Intech Open. Publicado el 21 de enero de 2019. Consultado el 1 de diciembre de 2019. <https://www.intechopen.com/books/tyrosine-kinases-as-druggable-targets-in-cancer/cancer-management-by-tyrosine-kinase-inhibitors-efficacy-limitation-and-future-strategies>
- 25 Cesare Gridelli et al. Erlotinib in Non-Small Cell Lung Cancer Treatment: Current Status and Future Development. *The Oncologist*. Julio 2007 vol. 12 no. 7 840-849. <https://theoncologist.alphamedpress.org/content/12/7/840.full>
- 26 Instituto Nacional del Cáncer. Combinación de dabrafenib y trametinib aprobada para melanoma y cáncer de tiroides. 23 de julio de 2018. Consultado el 8 de diciembre de 2019. <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2018/fda-dabrafenib-trametinib-melanoma-tiroides>
- 27 Mayo Clinic. Cáncer de mama positivo para HER2. ¿Qué es? Creado el 24 de enero de 2019. Consultado el 1 de diciembre de 2019. <https://www.mayoclinic.org/es-es/breast-cancer/expert-answers/faq-20058066>
- 28 Erin Biba. Perseverance: The Inside Story of a Breast Cancer Breakthrough, 30 Years in the Making. Consultado el 1 de diciembre de 2019. <https://www.gene.com/stories/her2/>



- 29** Dennis J. Slamon et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344:783-792. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200103153441101?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov
- 30** Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):92-98. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2799236/>
- 31** Joo WD, Visintin I, Mor G. Targeted cancer therapy--are the days of systemic chemotherapy numbered?. *Maturitas*. 2013;76(4):308-314. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4610026/>
- 32** American Cancer Society. Monoclonal antibodies to treat cancer. Revisado el 8 de agosto de 2016. Consultado el 6 de diciembre de 2019. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/monoclonal-antibodies.html>
- 33** Cancer Research Institute. Immunomodulators: Checkpoint Inhibitors, Cytokines, Agonists, and Adjuvants. Actualizado en agosto de 2019. Consultado el 7 de diciembre de 2019. <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/treatment-types/immunomodulators>
- 34** Sumanta K. Pal et al. Clinical Cancer Advances 2019: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 37:10, 834-849. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.18.02037#>
- 35** Song Q, Merajver SD, Li JZ. Cancer classification in the genomic era: five contemporary problems. *Human Genomics*. 2015;9:27. Published 2015 Oct 19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4612488/>
- 36** Gil, Justyna et al. Personalized medicine in oncology. New perspectives in management of gliomas. *Contemporary oncology (Poznan, Poland)* vol. 22,1A (2018): 1-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885079/>
- 37** National Cancer Institute. Precision Medicine in Cancer Treatment. Actualizado el 3 de octubre de 2017. Consultado el 8 de diciembre de 2019. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/precision-medicine>
- 38** World Health Organization. Cancer. Actualizado el 12 de septiembre de 2018. Consultado el 4 de diciembre de 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 39** International Agency for Research on Cancer. México Fact Sheet. Consultado el 4 de diciembre de 2019. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
- 40** AMIIF. Datos para enfrentar al cáncer: Entrevista con la doctora Alejandra Palafox, coordinadora general de la Red Nacional de Registros de Cáncer. *Tamiz Cuatrimestral*. Noviembre 2019-enero 2020. <http://amiif.org/wp-content/uploads/2019/11/TC-Tablet-computadora-interactivo.pdf>
- 41** Reynoso-Noverón, Nancy, & Mohar, Alejandro. (2014). El cáncer en México: propuestas para su control. *Salud Pública de México*, 56(5), 418-420. Recuperado en 06 de diciembre de 2019, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342014000500002&lng=es&tlng=es.
- 42** Our World in Data. Cancer. Consultado el 6 de diciembre de 2019. <https://ourworldindata.org/cancer>
- 43** Claudia Allemandi et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*. Volume 385, Issue 9972, 14-20 March 2015, Pages 977-1010. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614620389>
- 44** Seabury, S. A., Goldman, D. P., Gupta, C. N., Khan, Z. M., Chandra, A., Philipson, T. J., & Lakdawalla, D. N. (2016). Quantifying Gains in the War on Cancer Due to Improved Treatment and Earlier Detection. *Forum for Health Economics and Policy*, 19(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31419891>
- 45** IPFMA. Enhancing Access to Cancer Care. Consultado el 6 de diciembre de 2019. https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/01/Enhancing_Access_to_CancerCare-Brochure-vf.pdf
- 46** Cancer Research Institute. How Cellular Immunotherapies are Changing the Outlook for Cancer Patients. Actualizado en septiembre de 2019. Consultado el 8 de diciembre de 2019. <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy#cart>
- 47** Rosenbaum, L. (2017). *Tragedy, Perseverance, and Chance — The Story of CAR-T Therapy*. *New England Journal of Medicine*, 377(14), 1313-1315. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM1711886>
- 48** American Society of Clinical Oncology. Inmunoterapia de células T con CAR: el Avance del año 2018. Creado el 20 de febrero de 2018. Consultado el 8 de diciembre de 2019. <https://www.cancer.net/es/blog/2018-02/inmunoterapia-de-c%C3%A9lulas-t-con-car-el-avance-del-a%C3%B1o-2018>
- 49** American Cancer Society. Cancer vaccines. Última revisión el 8 de agosto de 2016. Consultado el 8 de diciembre de 2019. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/cancer-vaccines.html>
- 50** Heidi Ledford. Personalized cancer vaccines show glimmers of success. *Nature*. 5 de julio de 2017. Consultado el 8 de diciembre de 2019. <https://www.nature.com/news/personalized-cancer-vaccines-show-glimmers-of-success-1.22249>
- 51** PhRMA. Cancer Medicines: Value in Context. Mayo de 2019. Consultado el 8 de diciembre de 2019. https://www.phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/PhRMA_Cancer_Chart_Pack_2019_FINAL_06_03_2019.pdf
- 52** Falzone L, et al. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1300. 2018 Nov 13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6243123/>
- 53** Rob Stein. First U.S. Patients Treated With CRISPR As Human Gene-Editing Trials Get Underway. En: Shots. Health News from NPR. 16 de abril de 2019. Consultado el 8 de diciembre de 2019. <https://www.npr.org/sections/health-shots/2019/04/16/712402435/first-u-s-patients-treated-with-crispr-as-gene-editing-human-trials-get-underway>





ENFERMEDADES CARDIO- VASCULARES

Disminuir riesgos para mejorar vidas 

1944

Fundación del Instituto Nacional de Cardiología

1948

Se pone en marcha el estudio de Framingham.

1951

Invencción del primer marcapasos externo.

1957

Los primeros resultados de Framingham muestran que el colesterol elevado y la hipertensión arterial aumentan la probabilidad de sufrir ECV.

EL CAMINO RECORRIDO

A mediados del siglo XX, las enfermedades cardiovasculares (ECV) ya cobraban una importancia creciente en el panorama epidemiológico de distintos países. En Estados Unidos eran la primera causa de muerte, responsables de uno de cada tres fallecimientos. Y si bien en México todavía no representaban un problema tan significativo de salud pública (sería hasta 1970 que comenzaron a aparecer entre las primeras diez causas de muerte en el país), ya se apreciaba la importancia de estudiarlas y atenderlas desde distintos campos médicos. Con ese fin fue establecido, en 1944, el Instituto Nacional de Cardiología (INC).¹²

Una de las áreas en las que destacó el instituto en sus primeros años es la electrofisiología, el estudio de los procesos eléctricos del corazón. Cuando las señales que coordinan el latido del corazón no funcionan adecuadamente, este puede latir demasiado rápido o lento, o a un ritmo irregular. Estas condiciones son conocidas como arritmias. Suelen ser asintomáticas, y si se les deja sin tratar pueden ocasionar infartos o insuficiencia cardíaca.³

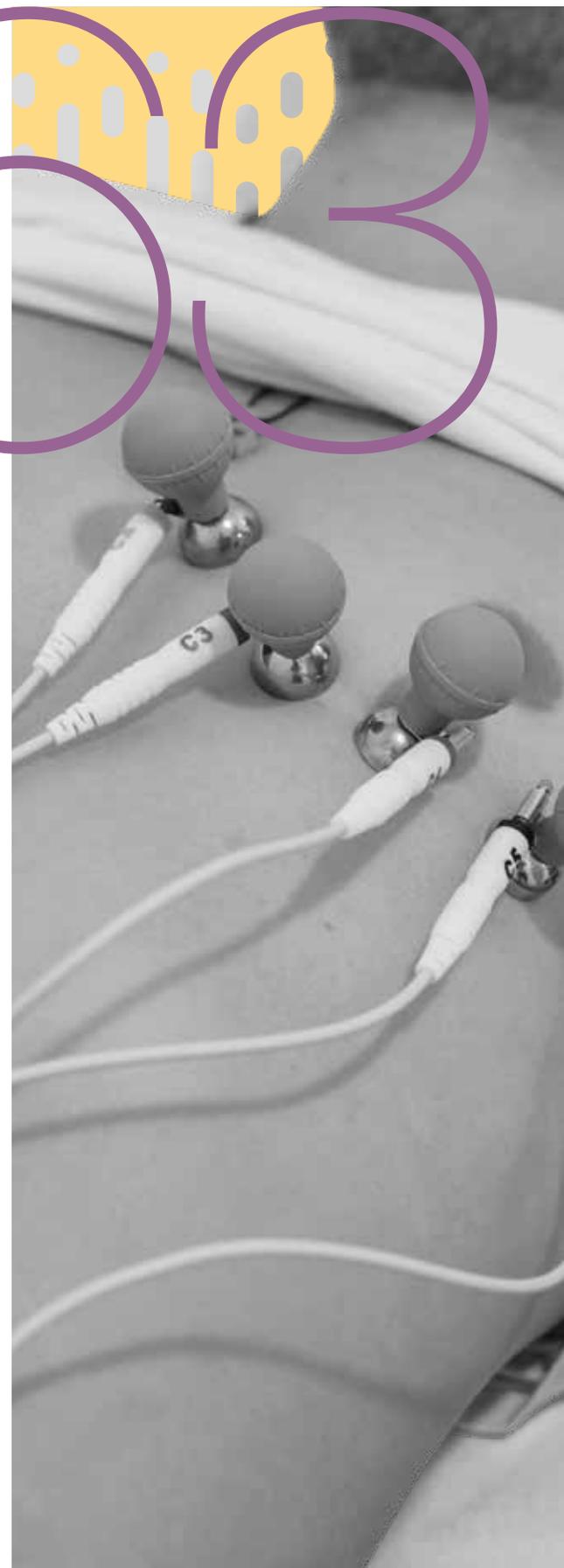
En los años 40 y 50 se estudiaron formas de estimular el corazón por medio de impulsos eléctricos para tratar la arritmia. En 1951 sería creado el primer marcapasos externo. En el INC se realizaron investigaciones que permitieron entender el comportamiento eléctrico de ciertos tipos de arritmia, y de las cuales se desprendieron herramientas de diagnóstico que aún son empleadas.⁴

50 años

medicinas en desarrollo para el tratamiento y prevención de diversas enfermedades cardiovasculares.

La arritmia también puede tratarse con métodos farmacológicos. Uno de ellos son los digitálicos, derivados de un grupo de plantas llamados digitales. La flor de estas plantas se utiliza desde hace varios siglos como antiinflamatorio, y desde 1785 se empezaron a estudiar sus efectos en el corazón. A inicios del siglo XX ya había indicios de que ciertos preparados de la planta eran útiles contra la fibrilación ventricular, un tipo de arritmia. En 1926 se conocieron sus principios activos. El efecto de digitálicos como la digoxina, la digitoxina, la gitoxina y la gitalina, entre otros, sobre los impulsos eléctricos del corazón sería estudiado en el INC desde 1948. En los años posteriores, se buscaría en el mismo instituto la síntesis de derivados más eficaces de la digoxina.⁵

Los digitálicos provocan que el corazón lata con más fuerza y reducen la frecuencia cardíaca. Aunque en alguna época fueron el tratamiento más utilizado en casos de arritmia e insuficiencia cardíaca, han sido paulatinamente reemplazados por otros medicamentos, como la amiodarona y la flecainida.⁶



1958

La clorotiazida, un diurético, empieza a usarse para el tratamiento de la hipertensión.

1960s Se avanza en la comprensión de la síntesis del colesterol en el organismo.

1964

Propranolol es el primer betabloqueador aprobado por la FDA.

1964

Se efectúa la primera angioplastia en Estados Unidos.



En 1948 se fundó en Estados Unidos el National Heart Institute. Ese mismo año se puso en marcha un amplio estudio clínico que buscaría identificar en un amplio grupo de personas, habitantes del pueblo de Framingham, Massachusetts, los factores o características comunes que contribuyen al desarrollo de las ECV. Resultados del estudio dados a conocer en 1957 mostraron que el colesterol elevado y la hipertensión arterial aumentaban la probabilidad de sufrir ECV.⁷

Estudios subsecuentes, como el Seven Countries, que arrancó en 1958 y siguió a grupos en Finlandia, Grecia, Italia, Japón, Holanda, Estados Unidos y Yugoslavia, confirmarían la importancia epidemiológica del colesterol elevado y la hipertensión. En 1961, el estudio de Framingham (que ha monitoreado a la población local durante 72 años) acuñaría el término “factor de riesgo” para definir las variables que aumentan el riesgo de sufrir una enfermedad. La innovación farmacéutica en el área de las ECV durante los últimos 70 años ha estado orientada, en buena medida, a atender y reducir el impacto de estos factores.⁸

El colesterol contribuye a la aterosclerosis, un proceso inflamatorio que conduce a la formación en las paredes de las arterias –principalmente aquellas que abastecen de sangre al corazón (coronarias), al cerebro (carótidas), y a piernas (periféricas)– de placas llamadas ateromas, compuestas por materiales grasos y fibrosos. La acumulación de estas placas puede provocar isquemia, que es la disminución del flujo de sangre hacia el corazón, y contribuir a la formación de coágulos, todo lo cual puede desencadenar angina de pecho, infartos y derrames cerebrales. En 2018, 19.5% de la población mexicana de 20 años o más tenía colesterol elevado.^{9,10}

Entre los años 50 y 60 se empezaron a comprender los mecanismos químicos por medio de los cuales el colesterol es sintetizado en el cuerpo, y con ello inició la búsqueda de sustancias que permitieran reducir la cantidad de este y otros lípidos en la sangre.

En los años 50 se experimentó con la niacina. Diversos estudios encontraron que reducía en alrededor de 22% el nivel de colesterol en la sangre. Fue el primer compuesto utilizado para este fin, y en distintas formulaciones sigue siendo empleado hasta el día de hoy.

Otra clase de medicamentos para bajar el colesterol son las resinas secuestrantes de ácidos biliares. Estos compuestos se unen al ácido biliar del estómago, impidiendo que se absorba en la sangre y provocando que sea excretado. Esto a su vez obliga al hígado a producir más ácidos biliares. Puesto que el colesterol es necesario para la síntesis de dichos ácidos, su presencia en la sangre disminuye. La colestiramina, perteneciente a esta clase de medicamentos, fue probada por primera vez en 1965. Se encontró que reducía los niveles de colesterol en la sangre en entre 60% y 80%, y en 1968 ya era utilizada ampliamente. Otras resinas, como colestipol (años 70), colesevelam (2000) y colestimida (2007) se han desarrollado desde entonces.¹¹

Los fibratos ayudan a reducir los triglicéridos, lo cual a su vez conduce a un aumento del nivel de colesterol HDL, o “bueno”. El clofibrato, primero de esta clase, fue utilizado a partir de 1958. El segundo fibrato, gemfibrozil, fue descubierto en 1969 y autorizado en 1982; llegó a ser uno de los agentes de control del colesterol más utilizados, y sigue contándose entre los tratamientos socorridos.¹²

1965

La colestiramina es usada por vez primera para reducir los niveles de colesterol.

1973

Endo aísla la primera estatina.

1974

Un estudio muestra la utilidad de la aspirina para prevenir eventos cardiovasculares.

La innovación farmacéutica en el área de las ECV se ha orientado a reducir el impacto de los factores de riesgo asociados a estas.

A pesar de que permitieron avances en la prevención de la aterosclerosis, ninguno de estos agentes resultaba ideal en términos de seguridad y eficacia. A inicios de los años 70, Akira Endo, un investigador japonés, buscaba agentes capaces de inhibir el funcionamiento de la enzima HMG-CoA reductasa, la cual está involucrada en la síntesis del colesterol. El objetivo original de Endo era utilizar dichos inhibidores por sus propiedades antibióticas, ya que las bacterias requieren compuestos similares al colesterol para su crecimiento. En 1971, uno de estos agentes, la citrinina, mostró en pruebas en animales su efectividad, pero fue abandonada porque resultaba demasiado tóxica. La búsqueda continuó. En 1973 Endo logró aislar, de un cultivo de un hongo del género de las penicilinas, la mevastatina, que sería la primera estatina.

Simultáneamente, científicos en Estados Unidos lograron aislar una segunda estatina, la lovastatina. A lo largo de la década de los 70, ambas sustancias fueron probadas en animales y demostraron ser altamente eficaces. Las pruebas de la lovastatina continuaron en 1982 y en 1987 fue aprobada por la FDA. La lovastatina reducía hasta en 40% el colesterol LDL, siendo mucho más eficaz que los fibratos o las resinas. Además, producía menos efectos adversos y era fácil de administrar, pues se tomaba una o dos veces al día.

En años posteriores aparecieron otras estatinas, como simvastatina (1988), pravastatina (1991), fluvastatina (1994), atorvastatina (1997) y rosuvastatina (2003). Fueron recibidas con tal optimismo que se llegó a pensar que gracias a ellas el siglo XXI podría ver el fin de los ataques cardíacos. Aunque no fue así, su eficacia ha sido continuamente demostrada: gracias a ellas las tasas de reducción del colesterol han llegado a 55%, y la frecuencia de los ataques cardíacos se ha reducido entre 25% y 30%. Su efecto a gran escala ha sido muy importante y hoy son uno de los medicamentos más prescritos.^{13 14 15}

Sin embargo, hay pacientes que no toleran los efectos secundarios de las estatinas. Además, en muchos casos no son suficientes para reducir el colesterol hasta los niveles necesarios. Por eso, la búsqueda de alternativas para el tratamiento de la hipercolesterolemia no se ha detenido.

En 1974 se descubrió que en la superficie de las células hepáticas existen unas moléculas, llamadas LDLR, que capturan el colesterol LDL (o colesterol "malo") y lo introducen a las células, sacándolo de la sangre. En 2003 se encontró que una proteína llamada PCSK9 se une a los LDLR e impide que procesen el colesterol. Gracias a los avances en la genética, fue posible identificar una mutación que evita la producción de PCSK9, y un estudio epidemiológico mostró en 2006 que las personas con dicha mutación tenían niveles de colesterol más bajos y un riesgo menor de desarrollar ECV.¹⁶

Alirocumab, cuyo uso fue autorizado en 2015, es un anticuerpo monoclonal que inhibe a la proteína PCSK9, con lo cual impide que esta se una a los LDLR. Estos pueden entonces actuar libremente y reducir la presencia de colesterol LDL en la sangre. Los estudios que sirvieron para la aprobación de esta terapia biológica mostraron una reducción de entre 36% y 59% de los niveles de colesterol, en combinación con estatinas. Se trata de una de las más novedosas alternativas terapéuticas para la reducción de ese lípido.¹⁷

El desgaste de los ateromas provoca la liberación de plaquetas, las cuales a su vez desencadenan la formación de trombos o coágulos en la sangre. Al obstruir el flujo sanguíneo, estos impiden que los tejidos de esa zona reciban oxígeno, con lo que dejan de funcionar adecuadamente. Los coágulos que se forman en las arterias pueden desencadenar ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Los medicamentos antiplaquetantes previenen que esto ocurra, al impedir la formación de plaquetas.¹⁸

1981

Captopril, derivado de las investigaciones sobre el veneno de la serpiente *Bothrops jararaca*, es el primer inhibidor de la ACE.

1987

Lovastatina es la primera estatina aprobada para uso terapéutico.

1988

En el centro médico La Raza se efectúa el primer trasplante de corazón en México.

El ácido acetilsalicílico, conocido como aspirina, fue comercializado en 1899 como una medicina contra el dolor, pero desde los años 60 se estudió su eficacia como agente antiplaquetante. Los resultados de un ensayo clínico dado a conocer en 1974 mostraron que reducía la mortalidad a doce meses por ataque cardíaco en 25%, y otras pruebas han confirmado su utilidad en la prevención de eventos cardiovasculares graves en personas en riesgo.¹⁹

Aunque la aspirina en pequeñas dosis es un tratamiento muy socorrido, no siempre resulta eficaz ni puede ser utilizado por todas las personas. Por ello se han desarrollado otros antiplaquetantes. Clopidogrel, que fue autorizado en 1997, fue la primera de las tienopiridinas. Es ampliamente utilizado para la prevención de isquemia en personas con aterosclerosis, y tiene beneficios clínicos en personas con enfermedad arterial coronaria. La combinación de aspirina y clopidogrel es utilizada para evitar la formación de placas en personas que se han sometido a angioplastia –un procedimiento quirúrgico que sirve para abrir los vasos sanguíneos obstruidos– y reduce sus tiempos de hospitalización. Otros medicamentos, como ticagrelor y vorapaxar, se han desarrollado en busca de mayor eficacia y efectos más duraderos.^{20 21}

Los anticoagulantes son otro grupo de medicinas que, a través de mecanismos diferentes, interfieren en los procesos que llevan a la formación de coágulos en las arterias y en las venas. La heparina fue descubierta en 1914 y empezó a ser empleada clínicamente en los años 40. Se une a la enzima antitrombina e impide la formación de trombos.



por ciento es la reducción del riesgo de derrame cerebral gracias al tratamiento contra la hipertensión.

Es utilizada en hospitales para la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa profunda (la formación de coágulos en las venas, por lo general en las piernas). En los años 80 se desarrollaron heparinas que pueden ser administradas con una inyección subcutánea y permiten un tratamiento ambulatorio; tienen menos efectos secundarios y una respuesta más predecible.²²

La heparina se administra por vía subcutánea o intravenosa y tiene un tiempo de acción limitado. La llegada, en los años 50, de la warfarina, que se administra por vía oral y puede usarse por tiempo prolongado, permitió contar con un tratamiento anticoagulante fuera del entorno hospitalario. Sin embargo, su uso debe ser frecuentemente monitoreado y la dosis ajustada con frecuencia, ya que interactúa con distintos alimentos y medicamentos. Estudios han mostrado que los antagonistas de la vitamina K, entre ellos la warfarina, reducen la recurrencia de trombosis venosa profunda en más de 90%, y de accidente cerebrovascular cardioembólico en 60%. También se utiliza para prevenir la formación de trombos en personas que han recibido implantes de válvulas cardíacas mecánicas.

Desde 2010 se han autorizado nuevos anticoagulantes orales, como dabigatran, rivaroxaban y edoxaban. Estos medicamentos resuelven las dificultades en el uso de la heparina y la warfarina, ya que pueden tomarse en dosis fijas, sin necesidad de un monitoreo constante. Diversos estudios han mostrado que tienen una efectividad similar a la warfarina en la prevención de accidentes cerebrovasculares y tromboembolismo venoso.^{23 24}

Al latir, el corazón empuja la sangre a lo largo de las arterias. A la fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes arteriales se le conoce como presión sanguínea. Cuando la presión sanguínea excede ciertos parámetros, se considera hipertensión. Se trata de una condición común, que en México afecta al 18.4% de los adultos de más de 20 años.

La presión alta puede provocar lesiones en las paredes arteriales, y en torno a estas pueden formarse placas, desencadenando aterosclerosis. El esfuerzo adicional que el corazón realiza en estas condiciones también puede llevar a la insuficiencia cardíaca y a la enfermedad coronaria. También puede afectar el funcionamiento de los riñones, los pulmones y el cerebro. La hipertensión, sin embargo, suele no producir síntomas sino hasta que tiene consecuencias graves.^{25 26 27}

Aun así, en 1950 no era causa de preocupación entre la comunidad médica. Se consideraba que la hipertensión acompañaba irremediablemente el envejecimiento, y solo los pacientes con hipertensión grave recibían tratamiento.

1997

Es autorizado clopidogrel, novedoso agente antiplaquetante.

2015

Se autoriza aloricumab, anticuerpo monoclonal inhibidor de la PCSK9, para la reducción del colesterol.

2019

Una enfermedad rara llamada amiloidosis cardiaca por transtiretina puede tratarse por primera vez con la molécula tafamidis.

Ya desde los años 40 se habían introducido distintos medicamentos para tratar esta condición, pero todos tenían limitaciones. La reserpina podía reducir la presión sanguínea, pero resultaba ineficaz para muchas personas y podía causar fatiga, insomnio o depresión. Los tiocianatos y los derivados del veratrum eran eficaces, pero podían ser tóxicos en dosis similares a las usadas con fines terapéuticos. Los llamados bloqueadores ganglionares, pese a su efectividad, debían ser administrados por inyecciones tres o cuatro veces al día, lo que los volvía inconvenientes.²⁸

En 1958 comenzó a emplearse la clorotiazida, el primero de los diuréticos tiazídicos, que provocan la excreción, por medio de la orina, de sodio, cloro y potasio, en cantidades que ocasionan una baja en la presión sanguínea. A diferencia de las alternativas disponibles en ese momento, la clorotiazida podía administrarse con facilidad y menores efectos adversos. Aunque en un inicio se le utilizó en combinación con otras medicinas, pronto se supo que era eficaz como monoterapia. Aun hoy, los tiazídicos son utilizados como tratamiento de primera línea, y distintos estudios han establecido que reducen la mortalidad y los riesgos de eventos cardiovasculares, derrame cerebral y enfermedad coronaria para las personas que padecen hipertensión.^{29 30}

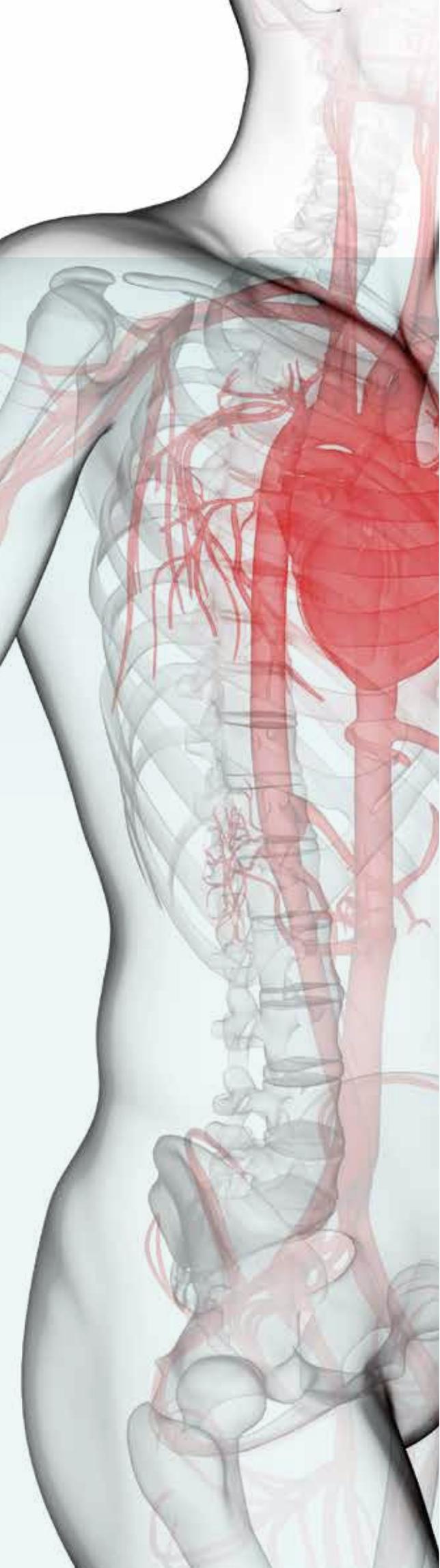
A inicios de los años 60, una importante clase de medicamentos contra la hipertensión, los betabloqueadores, vio la luz. Estas moléculas impiden la actuación de las catecolaminas, una serie de hormonas, permitiendo que el corazón trabaje a un ritmo más lento y realice un menor esfuerzo. El primer medicamento de aplicación clínica de esta clase, propranolol, autorizado en 1964, fue además la primera alternativa terapéutica para el tratamiento de la angina de pecho desarrollada desde la llegada de la glicerina, cien años antes. Muy pronto se encontró que también resultaba eficaz contra la hipertensión y la arritmia. Hasta la fecha, alrededor de una veintena de moléculas pertenecientes a esta clase se han desarrollado. Sus indicaciones terapéuticas se han extendido fuera de las ECV, para abarcar otros males como el glaucoma y la migraña, y siguen siendo objeto de investigaciones.³¹

En la década de los 60 también se empezó a estudiar una nueva clase de medicamento: los bloqueadores de los canales de calcio. Al entrar a las células del corazón y las arterias, el calcio provoca que se contraigan con más fuerza. Este grupo de medicamentos impide que el calcio penetre a las células, con lo cual el corazón se relaja y los vasos sanguíneos se dilatan, disminuyendo la presión arterial. El primer bloqueador de los canales de calcio, verapamila, fue estudiado desde 1962, pero sería hasta 1980 cuando se autorizara su uso clínico en Estados Unidos. Los bloqueadores de los canales de calcio fueron utilizados inicialmente para el tratamiento de la arritmia. Al observarse que también reducían la presión sanguínea, se les usó como antihipertensivos. Amlodipino, nicardipino y nisoldipino son algunas de las moléculas que se han desarrollado a partir de este mecanismo de acción.^{32 33}

Los años 80 también vieron la llegada de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). La ECA convierte la angiotensina I en angiotensina II, un péptido que en condiciones normales estrecha los vasos sanguíneos y provoca la retención de agua. Al impedir este proceso, los inhibidores de la ECA causan que los vasos sanguíneos se dilaten y la presión descienda. El primero de esta clase de medicamentos derivó de las investigaciones sobre el veneno de la serpiente *Bothrops jararaca*, que produce una baja en la presión sanguínea. En la búsqueda de un compuesto que imitara el efecto de este veneno, se llegó a la síntesis del captopril, que comenzó a utilizarse en 1981. Un estudio realizado en 1987 mostró que una molécula similar, enalapril, había reducido en un 31% la mortalidad a un año de pacientes con insuficiencia cardiaca severa. Estudios posteriores confirmarían la importancia terapéutica de los inhibidores de la ECA.^{34 35}

Los bloqueantes de los receptores de angiotensina, desarrollados años más tarde, superaron algunas deficiencias de los inhibidores de la ECA. Losartan, el primero de esta clase, fue aprobado por la FDA en 1995, luego de quince años de investigación. La combinación de valsartan con sacubitril fue aprobada en 2015 para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, luego de que un estudio mostrara la reducción del riesgo de muerte y de hospitalizaciones para personas afectadas por ese padecimiento.^{36 37}

Hoy existen más de 100 medicamentos para el tratamiento de la hipertensión, y se estima que su uso ha ayudado a 50% de los pacientes a alcanzar una presión sanguínea adecuada. Además, se estima que los tratamientos antihipertensivos reducen en un 16% el riesgo de enfermedad coronaria, en 45% el riesgo de derrame cerebral y en 21% la mortalidad vascular.^{38 39}



EL FUTURO DE LA INNOVACIÓN

A lo largo de las últimas siete décadas, como consecuencia del control de muchas de las más letales enfermedades transmisibles, del aumento en la esperanza de vida y de la proliferación de factores de riesgo como la obesidad, las enfermedades no transmisibles han crecido en importancia. Actualmente las ECV son la primera causa de muerte a nivel mundial. Cada año, alrededor de 18 millones de personas fallecen como consecuencia de infartos, derrames cerebrales y otros de los padecimientos involucrados en este grupo. En México, 141,619 personas murieron en 2017 por este grupo de enfermedades, principalmente las isquémicas (71.9%), las hipertensivas (16.4%) y las de la circulación pulmonar (11.1%). El 75.6% de estas muertes ocurrió entre las personas mayores de 64 años.⁴⁰

El escenario epidemiológico actual refleja disparidades entre los países de ingreso medio y bajo, donde la mortalidad por ECV es mayor, y los países desarrollados, donde ha disminuido de manera sensible.

En la Unión Europea, entre 1980 y 2009, la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón cayó 73.8% entre los hombres y 72% entre las mujeres en los Países Bajos, y 67.3% y 65.9% en el Reino Unido. Pero en el mismo lapso subió 43.3% y 124.5% en Croacia, y 30.2% y 14.8% en Rumania.⁴¹

Un panorama similar se replica en América. En Estados Unidos, por ejemplo, la mortalidad por enfermedades cardíacas cayó 56% entre 1950 y 1996 y la relacionada con derrames cerebrales cayó un 70% en el mismo periodo.⁴²

19.5

por ciento de las personas en México tienen niveles de colesterol elevados.

Entre 1970 y 2000, la mortalidad por enfermedades coronarias se redujo 63% en hombres y 57% en mujeres en Estados Unidos; 63% y 61% en Canadá y 63% y 68% en Argentina. En cambio, en México creció 94% y 90%. Otros estimados muestran que la mortalidad por cardiopatía isquémica en la población mayor de 30 años en México aumentó alrededor de 12 veces entre 1950 y 1985.^{43 44}

Entre los países miembros de la OCDE, la mortalidad por infartos y otras enfermedades isquémicas del corazón ha caído en 42% en promedio desde 2000, salvo en México, único país de este grupo donde aumentó, en 22%. No obstante, en nuestro país la tasa estandarizada de mortalidad para todas las enfermedades del sistema circulatorio muestra una tendencia a la baja con respecto a 1995, cuando alcanzó su punto más alto.

Asimismo, la tasa estandarizada de mortalidad prematura (muertes por cada 100,000 habitantes entre los 30 y los 65 años) por ECV bajó de 133.8 para los hombres y 94.6 para las mujeres en 2000 a 129.5 y 80.1 en 2010; la OPS proyecta que podrían descender más, para situarse en 97.1 y 60.1 en 2025.⁴⁵



La baja en la mortalidad de las ECV puede explicarse por la reducción en los factores de riesgo y por la disponibilidad de nuevos tratamientos. Hoy se estima que los primeros episodios de ataques cardíacos y derrames cerebrales en individuos con alto riesgo pueden ser evitados con tratamientos tempranos. En ciertos grupos, un régimen de aspirinas, estatinas y dos agentes antihipertensivos podría evitar una quinta parte de las muertes por causas cardiovasculares, de las cuales 56% serían de personas menores de 70 años. Un tratamiento ulterior con aspirina, betabloqueadores e inhibidores de la ECA podría prevenir tres cuartas partes de los eventos de infarto y derrame ulteriores.⁴⁶

Un estudio mostró que entre 1980 y 2000, el 47% del descenso de la mortalidad por ECV en Estados Unidos se debía al uso de tratamientos médicos. En 2000, el uso de betabloqueadores habría evitado el 4.4% de las muertes extrahospitalarias por insuficiencia cardíaca, y el uso preventivo de estatinas para la reducción de lípidos habría evitado el 10% de las muertes por hipertensión. Según el mismo estudio, la reducción en el consumo de tabaco, la hipertensión y los niveles de colesterol serían responsables del 44% de la reducción en el número de muertes por ECV.⁴⁷

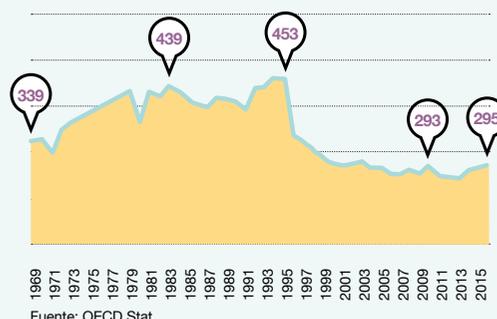
Muertes por enfermedades del sistema circulatorio en México, 1950-2018

Cifras en miles



Fuente: INEGI

Tasa estandarizada de mortalidad por cada 100 mil habitantes para enfermedades del sistema circulatorio, 1979-2015



Fuente: OECD Stat

El avance desigual en la prevención de estos factores de riesgo explica en buena medida los resultados adversos en el combate a las ECV. En México, la población con sobrepeso aumentó de 71.3% en 2012 a 75.2% en 2018 (de los cuales 39.1% tenía sobrepeso y 36.1% obesidad), y la población con diagnóstico de diabetes, que en 2012 era 9.2%, subió a 10.3% en 2018. En 2012, 13% reportó tener niveles de colesterol altos, y en 2018 19.5%. El porcentaje de mayores de 20 años que ha consumido alcohol creció de 53.9% en 2012 a 63.8% en 2018. Sin embargo, en ese mismo segmento de población, el consumo de tabaco disminuyó, al pasar de 19.9% en 2012 a 11.4% en 2018. Del control y la disminución de estos factores de riesgo dependerá, en buena medida, la reducción del peso de las ECV.⁴⁸

Pero la innovación farmacéutica seguirá jugando un papel central en esa lucha. En 2017 había a nivel global más de 563 medicinas en desarrollo para atender enfermedades como insuficiencia cardíaca, derrame cerebral, enfermedades vasculares periféricas, trombosis, trastornos lipídicos e hipertensión.⁴⁹

En décadas recientes el desarrollo de tratamientos farmacéuticos en el área cardiovascular se ha centrado en la búsqueda de terapias que abarcan a grandes poblaciones, para atender factores como el colesterol o la hipertensión. Los avances en terapias génicas y biológicas permiten hoy crear nuevas opciones dirigidas a blancos específicos que participan en los procesos que generan la trombosis, la aterosclerosis o el esfuerzo cardíaco.

La mortalidad por enfermedades coronarias cayó hasta 63% en Estados Unidos y Canadá. En México creció 94%.

El mejor entendimiento de la relación entre los procesos inflamatorios y la aterosclerosis ha llevado al desarrollo de opciones terapéuticas que buscan impedir la inflamación. Los resultados del estudio CANTOS, dados a conocer en 2017, mostraron que el uso de canakinumab, un anticuerpo monoclonal, redujo el número de eventos cardiovasculares en personas que habían sufrido un infarto previamente. Canakinumab neutraliza la citosina IL-1b, la cual está relacionada con los mecanismos que generan inflamación.⁵⁰

Se ha explorado la aplicación de la terapia con células CAR-T, que ya se utiliza para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, en el área de las ECV. Una de las vías de investigación busca utilizar linfocitos T genéticamente modificados para eliminar fibroblastos activos, un tipo de célula que, al proliferar, provoca el endurecimiento del tejido cardíaco. Estudios preliminares en ratones han mostrado resultados positivos.⁵¹

También se desarrolla una terapia para silenciar el gen PCSK9, y con ello impedir que produzca la proteína del mismo nombre, que, como se vio antes, inhibe el metabolismo del colesterol a nivel celular. Esta terapia consistiría en la inyección de pequeñas esferas llamados nanolipidos que, al entrar en contacto con las células del hígado, liberarían la herramienta de edición genética CRISPR, la cual se encargaría de deshabilitar al gen en cuestión.⁵²

16

por ciento es la reducción del riesgo de enfermedad coronaria gracias a tratamientos antihipertensivos.

Los avances médicos han causado que haya una población cada vez mayor de personas que han sobrevivido a un infarto y viven con insuficiencia cardíaca como consecuencia del daño sufrido por el corazón. Esta condición, que disminuye de forma importante la calidad de vida, puede ser tratada con medicamentos. Sin embargo, un tratamiento que fuera capaz de reparar el tejido dañado representaría una gran oportunidad de mejora para las personas afectadas. El trasplante de células madre para este fin ha sido muy investigado, sin que hasta la fecha haya resultados con aplicación clínica.⁵³

Además de la búsqueda de nuevos mecanismos de tratamiento, la innovación se ha enfocado en la atención de necesidades médicas no satisfechas. En mayo de 2019 fue aprobado tafamidis, un tratamiento para una enfermedad rara llamada amiloidosis cardíaca por transtiretina, que ocasiona depósitos anormales de proteínas llamadas amiloides en órganos y tejidos. En el corazón, esta enfermedad puede provocar fatiga, falla cardíaca, ritmos anormales y muerte. El estudio que sirvió para su autorización encontró que el tratamiento permitía tasas de supervivencia a 30 meses mayores que el placebo, además de que permitió una reducción en las tasas de hospitalización por problemas cardiovasculares.⁵⁴

La innovación también resulta, como lo ha hecho en los últimos 70 años, en el desarrollo de técnicas quirúrgicas y avances tecnológicos que han tenido un peso importante en la reducción de la mortalidad de las dolencias cardíacas. El marcapasos, la angioplastia, el electrocardiograma y el trasplante de corazón son solo algunas de ellas. El desarrollo de órganos mecánicos o impresos con tejido vivo son apenas algunas de las posibilidades que se vislumbran en el futuro.⁵⁵

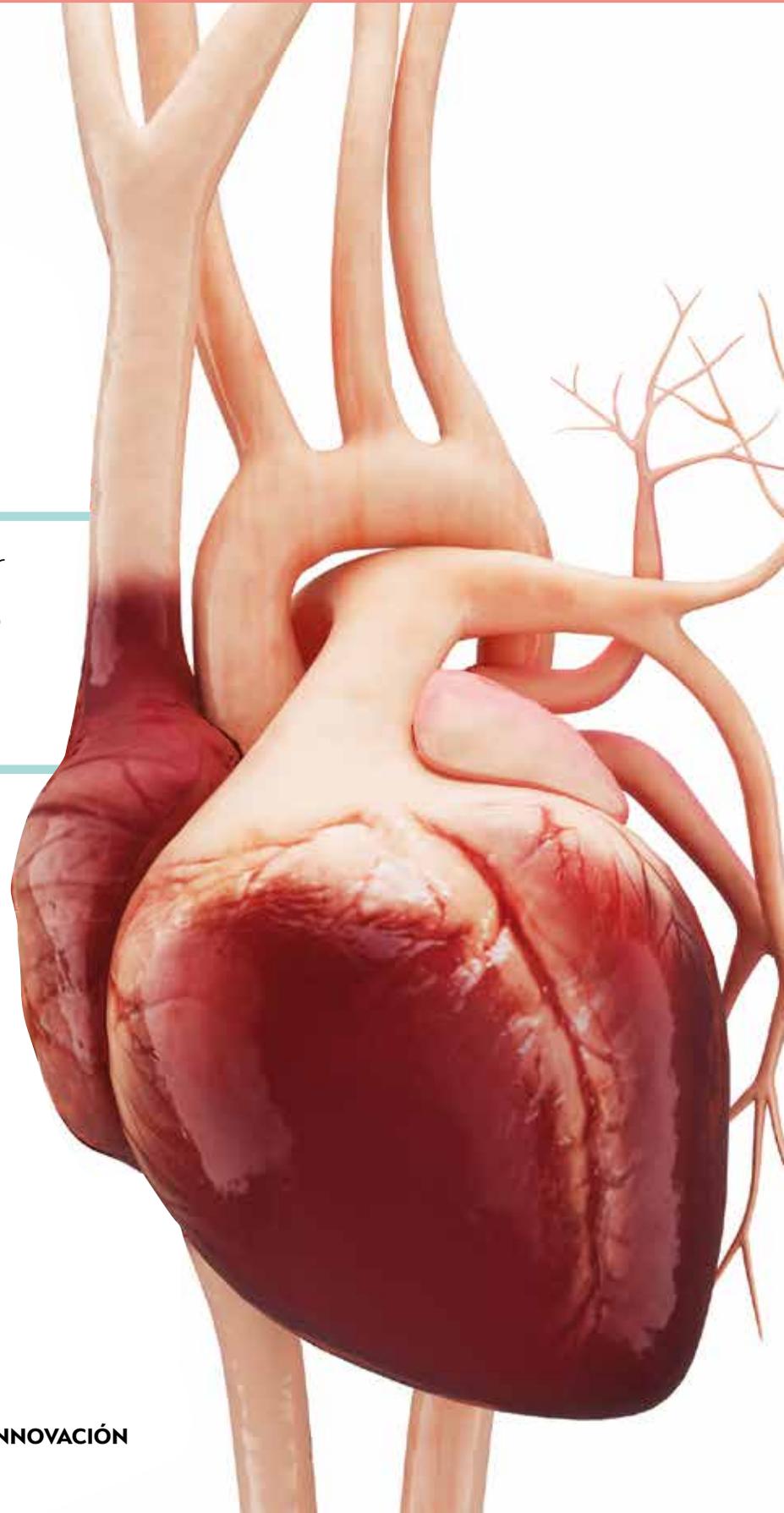
Finalmente, como ocurre en otros grupos de enfermedades, el tratamiento de las ECV se verá beneficiado por la medicina personalizada. El monitoreo constante de datos de salud como la presión cardíaca permitirá detectar anomalías de manera temprana. La detección de marcadores genéticos por medio de exámenes de sangre ayudará a identificar a personas que estén en riesgo de sufrir problemas cardiovasculares. Las terapias de ensayo y error serán sustituidas por prescripciones a la medida, asegurando un tratamiento eficaz. Aunque las ECV siguen representando un desafío, el panorama para quienes las padecen es cada vez más alentador.⁵⁶

Líderes en la lucha mundial contra las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en el mundo, cobran la vida de 17.9 millones de persona cada año. Tan solo en México, las ECV representan 23% del total de las muertes de personas adultas cada año. Los factores de riesgo como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la obesidad son en gran medida responsables de esta gran carga para la sociedad. Algunos de estos factores no son prevenibles, ya que están relacionados con la edad o la genética. Otros pueden ser modificados o controlados con medicinas y con cambios de hábitos como dejar de fumar, reducir el consumo de alcohol, llevar una dieta sana y hacer ejercicio físico con regularidad.

Los ODS de la ONU buscan reducir a 11.4 millones las muertes anuales por ECV para 2030. Hoy rondan los 18 millones.

De acuerdo a la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut) de 2018, el 76.8% de las mujeres y el 73% de los hombres en México tienen sobrepeso u obesidad. Las dietas poco saludables, altas en azúcares y calorías, y el sedentarismo han contribuido al aumento de estas cifras, poniendo en riesgo la vida de muchas personas. Las personas con obesidad tienen también mayor probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades como la diabetes tipo 2 –un vínculo que las estadísticas ilustran con claridad, ya que, de acuerdo con el proyecto de la Carga Mundial de las Enfermedades (GBD) de la OMS, la diabetes tipo 2 también es la causa principal de discapacidad en el país. Para abordar este importante reto de salud, la Secretaría de Salud de México ha establecido distintas estrategias en años recientes, como la introducción de impuestos a las bebidas azucaradas y la puesta en marcha de campañas de concientización para alertar a la población sobre la necesidad apremiante de hacer cambios en su estilo de vida. A pesar de estas medidas provechosas, los índices de obesidad continúan en aumento.





**FEDERACIÓN
MUNDIAL DEL
CORAZÓN (WHF)**

La WHF encabeza la lucha global contra las enfermedades cardiovasculares. Somos la única organización mundial de abogacía y liderazgo que une a la comunidad entera de ECV para impulsar la agenda ECV y ayudar a las personas a vivir vidas más largas y saludables. Nosotros y nuestros miembros –más de 200 organizaciones, sociedades científicas, fundaciones y asociaciones de pacientes en más de 100 países– creemos en la posibilidad de un mundo donde la salud cardiovascular sea un derecho humano fundamental y un elemento esencial de la justicia en salud mundial.

En 2012, todos los estados miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) respaldaron la meta histórica de reducir en 25% la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles (ENT) para el año 2025. Este compromiso apareció también en los Objetivos de Desarrollo Sostenible de 2015 de la ONU, que incluyen la meta de reducir en una tercera parte las muertes prematuras por las ENT, como las ECV, por un tercio para 2030. Esto significa reducir el número de muertes anuales por enfermedades cardiovasculares a 11.4 millones. Para alcanzar estas metas, la Federación Mundial del Corazón (WHF) ha emprendido una iniciativa para desarrollar una serie de hojas de ruta que ayuden a promover el desarrollo de políticas nacionales, identificar los retos y sugerir soluciones a temas específicos que afectan la mortalidad cardiovascular. La WHF ha desarrollado ya ocho hojas de ruta enfocadas en distintas áreas, incluyendo la hipertensión, la diabetes y el colesterol, que sirven de esquemas para que los gobiernos, las ONGs, los profesionales de la salud y los grupos de pacientes puedan impulsar acciones para reducir el número de muertes prematuras por las ECV en cada país.

La hoja de ruta de la WHF para las ECV y la diabetes fue desarrollada en colaboración con la Federación Internacional de Diabetes (IDF) para apoyar a los distintos actores a implementar mejores prácticas en la prevención, el diagnóstico y el manejo de las ECV en las personas con diabetes. Tan solo en México existen 21.8 millones de ellas, de las cuales se estima que 4.5 millones no tiene diagnóstico aún. La hoja de ruta identificó la falta de conocimiento como un obstáculo importante para la prevención de las ECV y resaltó que los pacientes expresan miedos innecesarios hacia los efectos secundarios del tratamiento o incluso creen que no requieren los medicamentos. Algunas recomendaciones para superar estos obstáculos son: concentrar los recursos para educar a los pacientes con diabetes, particularmente en el tema del tratamiento de las ECV; entrenar a profesionales sanitarios en diversos entornos y monitorear, por medio de análisis de sangre, a miembros de las poblaciones en riesgo.

Las personas con diabetes tipo 2 pueden llegar a tener hipertensión o niveles elevados de colesterol. De hecho, de acuerdo al informe de Ensanut 18, 18.4% de las personas mayores de veinte años en México tienen hipertensión. La mayoría de los pacientes requieren dos o más medicamentos para lograr un tratamiento exitoso. La hoja de ruta de la WHF para la hipertensión señala el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares a causa de ésta y sugiere posibles soluciones para mejorar la salud cardiovascular. Al mismo tiempo, reitera nuestra misión de mejorar el control de la hipertensión y asegurar que todas las personas que requieren tratamiento tengan acceso a los medicamentos necesarios. Asimismo, enfocando nuestros esfuerzos en México, la WHF realizó la Cumbre Latinoamericana del Colesterol en la Ciudad de México en 2018, que reunió a expertos nacionales e internacionales, al igual que a pacientes y familiares, para abrir un diálogo en torno a las acciones que pueden contrarrestar el llamado “colesterol malo” (LDL) en la región, basándose en la hoja de ruta de WHF para el colesterol.

Estas iniciativas no serían posibles sin el apoyo de nuestras organizaciones miembro en 100 países alrededor del mundo, incluyendo la Sociedad Mexicana de Cardiología (SMC). La SMC ya ha señalado la conexión entre la obesidad infantil y las ECV como parte de su campaña del Día Mundial del Corazón (una iniciativa global creada por la WHF que se lleva a cabo el 29 de septiembre cada año), ofreciendo recomendaciones efectivas para prevenir la diabetes, comenzando con que las escuelas ofrezcan opciones de comida saludables. La SMC también reúne a profesionales en el campo de la cardiología en su congreso anual. En este evento se analizan los obstáculos y posibles soluciones y se reafirman las iniciativas nacionales de salud, como el Programa Nacional para la Reducción de la Mortalidad por Infarto Agudo al Miocardio, introducido por la Secretaría de Salud con el propósito de reducir el número de muertes por ECV a través de la capacitación de más de 5,800 profesionales sanitarios en México.

Invitamos a los profesionales de la salud, las corporaciones, las organizaciones, los políticos y los individuos a sumarse a nuestro esfuerzo para prevenir y manejar las enfermedades cardiovasculares alrededor del mundo, particularmente en países de ingresos medios y bajos. Juntos podemos dar un paso más para alcanzar la meta de la ONU de reducir la carga mundial de las ECV y asegurar que cada ser humano en este planeta tenga acceso a buena salud cardiovascular.



Referencias

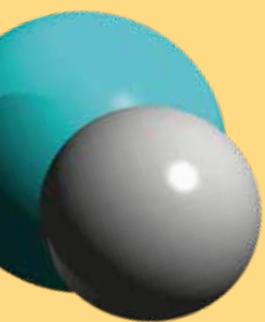
- Centers for Disease Control and Prevention. Leading Causes of Death, 1900-1998. https://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/lead1900__98.pdf. Consultado el 23 de diciembre de 2019.
- Instituto Nacional de Cardiología. Antecedentes Históricos. https://www.cardiologia.org.mx/el_instituto/antecedentes_historicos/. Consultado el 22 de diciembre de 2019.
- National Heart, Lung and Blood Institute. Arrhythmia. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/arrhythmia>. Consultado el 20 de diciembre de 2019.
- Marco Antonio Martínez-Ríos, et al. La transformación de la cardiología en el siglo XX. *Archivos de cardiología de México*, 2013, 83(4), 313-322. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402013000400014
- Juan Carlos Linares Casas. La digital. Su historia y su rol actual. *Revista Médica de Rosario*. 81: 32-39, 2015. <https://bit.ly/2Gu6i6M>
- Rafael Méndez. Doscientos años de digital. *Salud Pública de México*, [S.l.], v. 33, n. 3, p. 285-295, mayo 1991. <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/5401/5667>
- Framingham Heart Study. <https://www.framinghamheartstudy.org/>. Consultado el 23 de diciembre de 2019.
- Seven Countries Study. About the study. <https://www.sevencountriesstudy.com/about-the-study/>. Consultado el 22 de diciembre de 2019.
- British Heart Foundation. All About Blocked Arteries. <https://www.bhf.org.uk/informationsupport/heart-matters-magazine/medical/blocked-arteries>. Consultado el 23 de diciembre de 2019.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Disponible en <https://bit.ly/38B8sxs>. Consultado el 24 de diciembre de 2019.
- John R. Guyton, Anne Carol Goldberg. Bile Acid Sequestrants. En Christie M. Ballantyne (ed.), *Clinical Lipidology*, W.B. Saunders, 2009, p.p. 281-287. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416054696500275>
- Jie Jack Li. *Triumph of the Heart: The Story of Statins*. Oxford University Press, Estados Unidos, 2009. p.p. 27-36.
- Endo, Akira. A historical perspective on the discovery of statins. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences* vol. 86,5 (2010): 484-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3108295/>
- Hajar, Rachel. Statins: past and present. *Heart views : the official journal of the Gulf Heart Association* vol. 12,3 (2011): 121-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3345145/>
- Michael S. Brown et al. "Heart attacks: Gone with the century?". *Science*. 3 mayo 1996: 629. <https://science.sciencemag.org/content/272/5262/629>
- Stephen S. Hall. "A gene of rare effect". *Nature*. Vol. 496. 11 de abril de 2013. p.p. 152-155. <https://www.nature.com/articles/496152a>
- Raedler, Lisa A. "Praluent (Alirocumab): First PCSK9 Inhibitor Approved by the FDA for Hypercholesterolemia." *American health & drug benefits* vol. 9, Spec Feature (2016): 123-6. <https://bit.ly/2RRNeEU>
- NHS. Overview: Anticoagulant medicines. <https://bit.ly/2uzoysG>. Revisado el 31 de mayo de 2018. Consultado el 25 de diciembre de 2019.
- Dawn Connelly. A history of aspirin. *The Pharmaceutical Journal*. Publicado el 26 de septiembre de 2014. Consultado el 28 de diciembre de 2019. <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/infographics/a-history-of-aspirin/20066661.article>
- Gurbel, Paul A et al. "State of the art: Oral antiplatelet therapy." *JRSM cardiovascular disease* vol. 5 2048004016652514. 1 Jun. 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892624/>
- Michael O'Riordan. "So Long, Plavix, What a Ride! Clopidogrel Patent Expires". *Medscape*. https://www.medscape.com/viewarticle/764052#vp_2. Publicado el 17 de mayo de 2012. Consultado el 26 de diciembre de 2019.
- American Society of Hematology. Antithrombotic Therapy. <https://www.hematology.org/About/History/50-Years/1523.aspx#>. Consultado el 24 de diciembre de 2019.
- Franchini, Massimo et al. "The evolution of anti-coagulant therapy." *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* vol. 14,2 (2016): 175-84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4781787/>
- Julia Sikorska y James Uprichard. "Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide." *European cardiology* vol. 12,1 (2017): 40-45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6206466/>
- WebMD. Hypertension/High Blood Pressure Health Center. <https://www.webmd.com/hypertension-high-blood-pressure/default.htm>. Consultado el 24 de diciembre de 2019.
- Mayo Clinic. High blood pressure dangers: Hypertension's effects on your body. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/high-blood-pressure/art-20045868>. Actualizado el 19 de noviembre de 2019. Consultado el 24 de diciembre de 2019.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Disponible en https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf. Consultado el 24 de diciembre de 2019.
- Marvin Moser. Evolution of the Treatment of Hypertension From the 1940s to JNC V. *American Journal of Hypertension*. Volumen 10, número S1, marzo 1997, p. 2S-8S, <https://academic.oup.com/ajh/article/10/S1/2S/194309>
- Marvin Moser. "Historical Perspectives on the Management of Hypertension". *The Journal of Clinical Hypertension*, 8: 15-20. 2006. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1524-6175.2006.05836.x>
- Wright, James M et al. "First-line drugs for hypertension." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 4,4 CD001841. 18 Apr. 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513559/>
- Baker, Jillian G et al. "Evolution of β -blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signaling." *Trends in pharmacological sciences* vol. 32,4 (2011): 227-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3081074/>

- 32** Mayo Clinic. Calcium Channel Blockers. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/calcium-channel-blockers/art-20047605>. Actualizado el 19 de septiembre de 2019, consultado el 27 de diciembre de 2019.
- 33** Dustan, H. P. "Controlling Hypertension: A Research Success Story". *Archives of Internal Medicine*, 1996. 156(17), 1926. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/622426>
- 34** ACE inhibitor. En Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/ACE_inhibitor. Consultado el 27 de diciembre de 2019.
- 35** Jenny Bryan. From snake venom to ACE inhibitor — the discovery and rise of captopril. *The Pharmaceutical Journal*. 17 de abril de 2009. <https://bit.ly/2RupMOY>
- 36** Gaurab Bhardwaj. How the antihypertensive losartan was discovered. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2006, 1:6, 609-618. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17460441.1.6.609>
- 37** "Novartis presenta Entresto, nuevo fármaco para la IC con fracción de eyección reducida", en El médico interactivo. <https://elmedicointeractivo.com/novartis-presenta-entresto-nuevo-farmaco-tratar-insuficiencia-cardiaca-fraccion-eyecion-reducida-20161007141017106578/>. Publicada el 7 de octubre de 2016. Consultado el 30 de diciembre de 2019.
- 38** Hebert PR, Moser M, Mayer J, Glynn RJ, Hennekens CH. Recent Evidence on Drug Therapy of Mild to Moderate Hypertension and Decreased Risk of Coronary Heart Disease. *Archives of Internal Medicine*. 1993;153(5):578-581. <https://bit.ly/38ltKcr>
- 39** Marvin Moser. "Historical Perspectives on the Management of Hypertension". *The Journal of Clinical Hypertension*, 8: 15-20. 2006. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1524-6175.2006.05836.x>
- 40** INEGI. Características de las defunciones registradas en México durante 2017. 31 de octubre de 2018. <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/EstSociodemo/DEFUNCIONES2017.pdf> Consultado el 29 de diciembre de 2019.
- 41** Adam Hartley et al. "Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe", 1980 to 2009. *Circulation*. May 17, 2016. Vol 133, Issue 20. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018931>
- 42** Mensah, George A et al. "Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications." *Circulation research* vol. 120,2 (2017): 366-380. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5268076/>
- 43** T Rodriguez, et al. "Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970-2000." *Heart (British Cardiac Society)* vol. 92,4 (2006): 453-60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1860892/>
- 44** Rafael Lozano et al. "Tendencia de la mortalidad por cardiopatía isquémica en México, de 1950 a 1985". *Salud Pública de México*, [S.l.], v. 32, n. 4, p. 405-415, jul. 1990. <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/5310/5485>.
- 45** OPS. México: Perfil de enfermedades cardiovasculares 2014. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/MEXICO-PERFIL-ECV-2014.pdf>. Consultado el 30 de diciembre de 2019.
- 46** OMS. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014, p. 95. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf
- 47** Earl S. Ford et al. "Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000". *New England Journal of Medicine*. 2007; 356:2388-2398. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsa053935>
- 48** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Disponible en https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf.
- 49** IPFMA. Facts and Figures 2017. <https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA-Facts-And-Figures-2017.pdf>. Consultado el 30 de diciembre de 2019.
- 50** J. Khambhati et al. "Immunotherapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: Promise and possibilities". *Atherosclerosis*, 2018, 276, 1-9. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021915018312036>
- 51** Emma Yasinski. "CAR T Immunotherapy May Find New Use in Treating Cardiac Fibrosis". En *The Scientist*. <https://www.the-scientist.com/news-opinion/car-t-immunotherapy-may-find-new-use-in-treating-cardiac-fibrosis-66416>. 11 de septiembre de 2019. Consultado el 30 de diciembre de 2019.
- 52** Ian Sample. "One-off injection may drastically reduce heart attack risk". En *The Guardian*. <https://www.theguardian.com/science/2019/may/10/gene-therapy-experts-plan-to-slash-heart-attack-risk-with-jab>. 10 de mayo de 2019. Consultado el 29 de diciembre de 2019.
- 53** British Heart Foundation. "New stem cell combination could help to repair damaged hearts". En *Medical xpress*. <https://medicalxpress.com/news/2019-08-stem-cell-combination-hearts.html>. 2 de agosto de 2019. Consultado el 30 de diciembre de 2019.
- 54** FDA news release. FDA approves new treatments for heart disease caused by a serious rare disease, transthyretin mediated amyloidosis. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatments-heart-disease-caused-serious-rare-disease-transthyretin-mediated>. Publicado el 6 de mayo de 2019. Consultado el 29 de diciembre de 2019.
- 55** Farhan Mitha. "How are European Biotech Tackling the Cardiovascular Disease Problem?". En *Labitech*. <https://www.labitech.eu/features/cardiovascular-disease-european-biotech/>. 9 de julio de 2019. Consultado el 31 de diciembre de 2019.
- 56** OMS. The future of CVD. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_25_future.pdf?ua=1 Consultado el 31 de diciembre de 2019.



Innovación
para el
control de
la enfermedad

DIABETES





760

mil millones de dólares fue el gasto en salud debido a la diabetes en 2019.

1923 La primera insulina animal está disponible comercialmente.

1929 Se observa que la metformina reduce los niveles de glucosa en animales.

1936 La insulina protamina zinc es la primera con acción prolongada.

1946 Se inaugura en México el Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

1957 Jean Sterne publica el primer estudio que muestra la eficacia de la metformina.

EL CAMINO RECORRIDO

Hasta la llegada de la insulina, no existía más tratamiento para la diabetes que seguir una dieta altamente restrictiva.

En 1922, Frederick Banting y Charles Best hicieron un experimento que cambió para siempre el panorama de la diabetes. Tras extirpar el páncreas a un perro, impidiendo que el animal produjera insulina y provocándole así diabetes, lo inyectaron con un extracto que contenía insulina, que habían conseguido aislar de otro páncreas canino. En pocos días lograron revertir la diabetes del perro y mantenerlo con vida. Muy pronto encontraron métodos para extraer la insulina de páncreas bovinos, y la utilizaron en pacientes humanos, consiguiendo que su condición también mejorara.¹

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que ocurre cuando el nivel de glucosa en la sangre es demasiado elevado. Este estado se conoce como hiperglucemia. La glucosa, proveniente de los alimentos, es la principal fuente de energía del organismo. La insulina, una hormona sintetizada y segregada por las células beta en el páncreas, permite que la glucosa sea usada como fuente de energía por el organismo. A la larga, la hiperglucemia ocasiona serios problemas de salud: puede afectar los pies, los ojos, las encías y los dientes, el corazón, los riñones y el sistema nervioso.²

Existen dos grandes tipos de diabetes. La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmune, en la que el sistema inmunológico ataca a las células beta. Por ello, el páncreas sintetiza poca o ninguna insulina, ocasionando la acumulación de glucosa. Las personas que viven con DT1 deben tomar insulina todos los días para permanecer con vida. Aproximadamente el 10% de los casos de diabetes son de tipo 1.

En la diabetes tipo 2 (DT2), las células de los músculos y del hígado no responden de manera adecuada a la insulina y son incapaces de usar toda la glucosa que hay en la sangre. Esta resistencia a la insulina lleva al páncreas a producir más insulina, lo que termina por dañarlo y disminuir su capacidad de producir la hormona. Un 90% de los casos de diabetes son de este tipo. La DT2 suele aparecer en edades adultas, y su desarrollo está ligado a factores genéticos, pero también al sobrepeso, la hipertensión, la falta de actividad física y el colesterol elevado, a semejanza de lo que ocurre con las enfermedades cardiovasculares.³

Hasta la llegada de la insulina, no existía más tratamiento para la enfermedad que seguir una dieta altamente restrictiva, que dejaba a quienes se sometían a ella al borde de la inanición. Muy pronto fue evidente que la insulina les permitía vivir una vida normal con una esperanza de vida mayor.⁴

Su uso se extendió pronto, y en 1923 estuvo disponible comercialmente. La primera insulina tenía un efecto breve, por lo que era preciso inyectarla varias veces al día. La cristalización de la insulina permitió experimentar con variedades con distintos perfiles de acción. En 1936 estuvo disponible la insulina protamina zinc, la primera de acción prolongada. La seguiría, una década más tarde, la protamina neutra de Hagerdon, una insulina de acción intermedia, que podía combinarse con insulina de acción normal. Luego, en 1956, vino la serie de tres insulinas lente.⁵

Hasta los años 80, la insulina fue producida a partir de fuentes animales. A pesar de su eficacia, en muchas personas provocaba reacciones alérgicas. En 1983 se introdujo la insulina humana, que imita la estructura de la insulina secretada por el páncreas humano pero es producida mediante técnicas de bioingeniería. Esto hizo posible desarrollar fórmulas de acción rápida y de acción extendida, que imitan de manera más fiel los patrones naturales de secreción y se adaptan a las necesidades y los estilos de vida de quien las utiliza. También la vía de administración de la insulina ha cambiado. Si antes la inyección era la única forma de administrar insulina, con el paso de los años se han creado opciones que se administran oralmente. También se han diseñado instrumentos como las plumas de insulina, que inyectan dosis ya preparadas y pueden transportarse fácilmente, e incluso dispositivos que la administran de forma automatizada.⁶

1960

Con las jeringas desechables, la insulina se administra con mayor conveniencia.

1965

Se inventa la primera tira de medición de glucosa.

1983

Se introduce la insulina humana.

1995

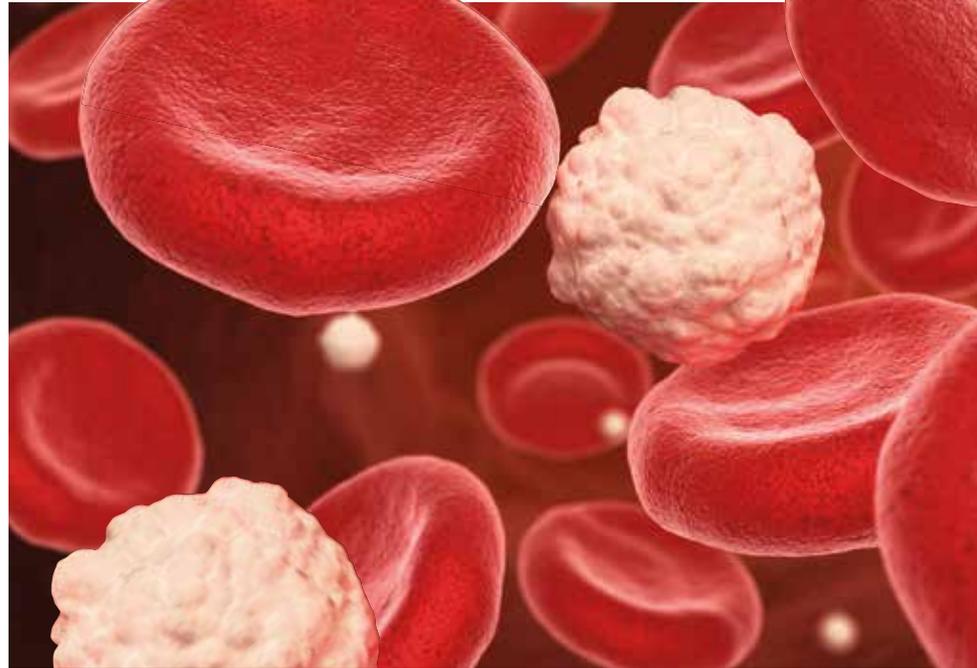
La FDA autoriza el uso de la metformina en E.U.

El éxito que tuvo la insulina para tratar a un gran número de personas no impidió ver que en otro número importante no resultaba efectiva. Se hizo evidente la necesidad de otro tipo de medicamentos para atender a quienes padecían lo que hoy conocemos como DT2.

En 1942, un grupo de científicos que estudiaba los efectos de las sulfamidas, un tipo de antibiótico, notó que entre estos se encontraba un descenso en el nivel de azúcar en sangre, o hipoglucemia. En 1946 se entendió que las moléculas de esta clase estimulaban las células beta del páncreas, provocando la secreción de insulina. La primera sulfonilurea, tolbutamida, llegó al público en Alemania en 1956; pronto le siguieron clopropamida, acetohexamida y tolazamida. Las sulfonilureas fueron el primer medicamento hipoglucemiante oral. Una segunda generación de sulfonilureas, que abarca gliburida y glipizida, se desarrolló a partir de 1984, y glimepirida, una tercera generación, llegó al mercado en 1995.

Las sulfonilureas reducen el nivel de glucosa en sangre en entre 1% y 2% según la prueba de AC1, usada para diagnosticar y tratar la diabetes. Aunque son medicamentos seguros y predecibles, pueden acelerar el proceso de agotamiento de las células pancreáticas, obligando al uso de terapias más agresivas.⁷

En 1946 fue inaugurado en México el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, antecedente del actual Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con el fin de atender los problemas de salud relacionados con la nutrición. Si en aquellos años los principales retos eran la desnutrición y la propagación de infecciones gastrointestinales, los cambios que atravesó el país en las décadas siguientes modificaron el escenario. Hoy coexisten la obesidad y la desnutrición, y la diabetes es el principal problema de salud ligado a la nutrición.



Un importante descubrimiento llegaría gracias a la *Galega officinalis*, largamente utilizada por sus propiedades medicinales. En 1918 se había descubierto que la guanidina, un compuesto presente en dicha planta, reducía el nivel de glucosa en la sangre en animales. Este hallazgo se repitió en derivados de la guanidina, como la galegina (1926) y el sintalin (1928), que serían usados para el tratamiento de la diabetes. En 1929 se observó que diversas biguanidas, moléculas de estructura similar a la guanidina, entre las que se encuentra la metformina, reducían los niveles de glucosa en animales. Pero estos compuestos pronto cayeron en desuso. Las guanidinas, se encontró, resultaban tóxicas, y fueron abandonadas en favor de la insulina. Las biguanidas, aún poco estudiadas, corrieron una suerte similar.

La chispa de la innovación incremental hizo que los científicos volvieran a estos compuestos a mediados de los años 40, cuando distintos derivados de la guanidina fueron recuperados y estudiados para combatir la malaria. Uno de ellos fue la metformina. Al utilizarla, se encontró que producía una baja de glucosa en algunas de las personas que la usaban. Interesado por ese efecto, en los años 50, Jean Sterne, un científico francés, decidió poner a prueba el potencial de la metformina como tratamiento para la diabetes. En 1957 publicó un estudio que mostraba que la metformina podía reducir o eliminar por completo la necesidad de insulina en pacientes con diabetes.⁸

La metformina empezó a ser utilizada en Francia. Al mismo tiempo, la fenformina, otra biguanida, ganó popularidad en Estados Unidos y fue utilizada en países como México. La fenformina fue retirada del mercado en muchos países en 1978, cuando se encontró que podía provocar acidosis láctica. El uso de la metformina, más segura, continuó en otros países, entre ellos México. En 1995 fue autorizado por la FDA.⁹

1996

La troglitazona es la primera de las tiazolidineodinas.

1998

El estudio UKPDS consolida el uso de metformina como tratamiento de primera línea.

2005

Se aprueba la exetanida, el primer agonista de la GLP-1.

2002

Sitagliptina es la primera gliptina o inhibidor de DPP-4.

El estudio UKPDS, publicado en 1998, ayudó a consolidar el lugar de la metformina como tratamiento de primera línea para la DT2, al mostrar que reducía el nivel de glucosa en la sangre, no contribuía al aumento de peso, tenía un bajo riesgo de provocar hipoglucemia e incluso reducía la mortalidad relacionada con la diabetes, las enfermedades vasculares y al infarto al miocardio, los cuales se asocian con frecuencia a la diabetes.¹⁰

Se sabe que la metformina suprime la producción de glucosa en el hígado e incrementa los efectos de la insulina, a través de mecanismos que no implican mayor producción de insulina en el páncreas. Sin embargo, destaca entre otras farmacoterapias en que no parece tener un solo blanco: al contrario, lo hace a través de múltiples efectos que por sí solos son modestos, pero que en conjunto resultan sustanciales. Lo mismo ayuda a reducir la resistencia a la insulina que impacta en distintas funciones fisiológicas. El tratamiento con metformina reduce la mortalidad y las complicaciones derivadas de la diabetes en 30% comparado con otros tratamientos. Hoy en día es el medicamento para el control de la glucosa más empleado a nivel mundial.^{11 12 13}

En los años 60 y 70 se inventaron los lectores de glucosa en sangre y las tiras de medición de glucosa. Estas herramientas permiten a médicos y personas que viven con la enfermedad monitorear este indicador crucial, lo cual es indispensable para el manejo adecuado de la diabetes. Desde entonces, el avance en esta área no ha cesado.¹⁴

Al iniciar la década de los 90, el tratamiento para la diabetes se realizaba fundamentalmente a través de la insulina, la metformina y las sulfonilureas. Las décadas siguientes vieron surgir nuevas e innovadoras alternativas.

38,6

por ciento de la gente que padece diabetes en México no ha sido diagnosticada.

A comienzos de los años 70 se observó que las personas que padecían DT2 y estaban en tratamiento de clofibrato (un medicamento para reducir los niveles de triglicéridos en la sangre) tenían menores niveles de glucosa en la sangre. El estudio del clofibrato llevó al descubrimiento de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (RAPP), una serie de proteínas presentes en las células que regulan la expresión de genes involucrados en el metabolismo de las grasas, la diferenciación celular y la formación de tumores, entre otros.¹⁵

Las tiazolidinedionas son una clase de medicamentos que se unen a ciertos RAPP y producen, entre otras cosas, una mayor eficacia en la producción de insulina, venciendo así la resistencia a dicha hormona. La troglitazona, aprobada en 1996, fue el primero de esta clase de medicamentos. Aunque fue eficaz, dejó de utilizarse en 2000, luego de que se reportara que provocaba daño hepático. En 1999 se autorizaron rosiglitazona y pioglitazona, usados hasta ahora. Algunos estudios han sugerido que estos medicamentos reducen los riesgos de eventos cardiovasculares. Sin embargo, ya que su mecanismo de acción activa toda una serie de genes distintos, los efectos secundarios pueden variar de un individuo a otro. Por ello, su uso es limitado.^{16 17}

En 1997 fue aprobada la repaglinida, la primera de las meglitinidas. Aunque tienen un mecanismo de acción distinto al de las sulfonilureas, a semejanza de estas fomentan la secreción de la insulina por parte de las células pancreáticas. Actúan con mayor rapidez y menor tiempo, y son utilizadas cuando las sulfonilureas no son toleradas.¹⁸

En 1985 se había identificado a las incretinas GIP y GLP-1. Estas hormonas son secretadas por un tipo de células presentes en el intestino delgado, pocos minutos después de ingerir alimentos. La GLP-1 estimula la síntesis de insulina. Sin embargo, actúa por un tiempo muy corto, pues es rápidamente degradada por la enzima DPP-4. La comprensión de este proceso llevó, en los años subsecuentes, al desarrollo de dos clases de medicamentos.¹⁹

Los agonistas del GLP-1 son moléculas que buscan imitar a dicho péptido y emular su efecto. La exetanida fue el primero de esta clase, y se deriva de la exendina-4, que fue aislada en 1992 de la saliva del monstruo de Gila. La exetanida fue aprobada en 2005 como una inyección que se administra dos veces al día; en 2012 se aprobó una fórmula que se administra una vez a la semana. En 2012 estuvo disponible liraglutida, cuya fórmula imita de manera más cercana al GLP-1. Además de fomentar la secreción de insulina, los agonistas del GLP-1 reducen el movimiento intestinal, prolongando la sensación de saciedad y ayudando así de manera indirecta a la pérdida de peso. Siguió otros tratamientos como dulaglutida (2014) y semaglutida (2017), en los que se buscó prolongar el efecto, al conseguir la resistencia a la acción de la enzima DPP-4.²⁰

2013

La FDA aprueba la canagliflozina, primera de los inhibidores de SGLT-2.

2015

El estudio EMPA-REG OUTCOME muestra que la empagliflozina reduce el riesgo de muerte por causas cardiovasculares.

2019

Una vacuna que protege a las células beta del ataque del sistema inmune está en desarrollo.

En México coexisten la obesidad y la desnutrición, y la diabetes es el principal problema de salud ligado a la nutrición.

Los inhibidores de DPP-4, o gliptinas, impiden la acción de dicha enzima, lo cual hace posible que las incretinas propias del organismo actúen por más tiempo. Sitagliptina, el primero de esta clase, fue autorizado en 2006. Le han seguido muchos otros, como vildagliptina (2007) y linagliptina (2011). Aunque sus efectos son similares a los inhibidores de GLP-1, se administran por vía oral, lo que los vuelve más convenientes. Suelen ser usados como alternativa o complemento al tratamiento con metformina.²¹

Una de las más recientes clases de medicamentos antigluceámicos son los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (SGLT). En una persona que no padece diabetes, los riñones, al filtrar la sangre, capturan la glucosa y la devuelven al torrente sanguíneo en vez de desecharla, con el fin de preservar esa fuente de energía valiosa para el organismo. En las personas con diabetes, la cantidad de glucosa en la sangre puede superar la capacidad de filtración de los riñones, por lo que una parte es excretada en la orina. En los años 80, se pudo identificar que SGLT-1 y SGLT-2, dos proteínas presentes en la superficie de las células de los túbulos renales, eran las responsables de capturar la glucosa y transportarla de nuevo a la sangre. La SGLT-2, se supo, era responsable de capturar el 90% de la glucosa, y la SGLT-1 el 10% restante.

38

por ciento es la reducción de muerte por causas cardiovasculares en persona con DT2 bajo tratamiento de empagliflozina.

En 1835, un compuesto llamado floridina fue aislado de la corteza del manzano. Se observó que, administrado a animales, este compuesto provocaba glucosuria, es decir, presencia de glucosa en la orina. En 1933 se investigó brevemente su efecto en seres humanos: aunque ayudaba a disminuir los niveles de glucosa por la excreción de la misma, también desataba efectos menos benéficos. El interés por la floridina resurgió luego de la identificación de los SGLT, pues se pensó que podía tener efectos inhibitorios en esas moléculas, lo cual se confirmó en 1995.

La búsqueda de derivados de la floridina que fueran más potentes, actuaran de modo específico sobre el SGLT-2 y tuvieran efectos prolongados culminó con el desarrollo de los inhibidores de SGLT-2. Canagliflozina fue el primero de estos medicamentos en ser aprobado por la FDA, en 2013. Le siguieron dapagliflozina, en enero de 2014, y empagliflozina, en agosto del mismo año.²²

El novedoso mecanismo de acción de los inhibidores de SGLT-2, así como su eficacia para reducir los niveles de azúcar sin aumentar la producción de insulina, ha hecho que en poco tiempo se ganen un lugar entre los medicamentos para el control de la diabetes, sea en monoterapia o en combinación con otros.

Pero sus beneficios no se limitan al control glucémico: la investigación ha mostrado que esta clase de medicamentos tiene efectos positivos en la salud cardíaca y renal. Un estudio dado a conocer en 2015 mostró que el uso de empagliflozina reducía en 38% el riesgo de muerte por causas cardiovasculares en pacientes con DT2. Un estudio posterior mostró que la empagliflozina reducía en 22% el riesgo de hospitalización, frente a los inhibidores de DPP-4.^{23 24 25}

Otras investigaciones han mostrado que el uso de canagliflozina reduce en 30% el riesgo de desarrollar fallas renales y eventos cardiovasculares en pacientes con DT2. Entre 30% y 40% de las personas que padece DT2 padece también enfermedades renales. Retrasar el avance de las enfermedades renales puede traducirse en beneficios significativos a nivel individual y poblacional.²⁶



EL FUTURO DE LA INNOVACIÓN

La diabetes es un problema creciente de salud pública, pese a la mejor comprensión de sus mecanismos y a los avances en su tratamiento. Si en 1980 unos 108 millones de personas padecían diabetes en el mundo, hoy la cifra ronda los 422 millones. Se calcula que, en 2016, 1.6 millones de personas murieron a causa de la diabetes. A nivel global, el porcentaje de personas que padecían diabetes en 1980 era de 4.3% en los hombres y 5% en las mujeres; para 2014 había subido a 9% y 7.9%, respectivamente.²⁷

México es el sexto país en número de adultos con diabetes, alrededor de 12 millones de personas. En 2018, el 38.6% de la gente con diabetes no había sido diagnosticada. Esta cifra podría llegar a 21 millones en 2045.²⁸

El número de muertes por diabetes ha ido en aumento en los últimos 70 años, pero desde la década de los 80 se sitúa entre las principales causas de muerte en el país. Esto refleja la transición epidemiológica que ha atravesado México. El aumento en la esperanza de vida y una mayor prevalencia de factores de riesgo como la alimentación rica en grasas y azúcares, la falta de actividad física y la obesidad son algunas causas del crecimiento de la diabetes y otras condiciones no transmisibles, como las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

A lo largo de la historia, el pronóstico para una persona que vivía con diabetes resultaba funesto. En 1897, un niño diagnosticado con diabetes a los 10 años vivía en promedio un año más, mientras que un adulto de 30 sobrevivía en promedio 4 años. Para 1945, estos lapsos eran notablemente más largos: el niño podía vivir 45 años más, y el joven otros 30 años. En 1975, una persona con DT1 viviría 27 años menos que el promedio. Hoy en día, se calcula que la esperanza de vida para una persona con DT1 es 20 años menor que para el promedio de personas sin diabetes, mientras que la de una persona con DT2 se acorta en 10 años.^{29 30 31}

La diabetes y las complicaciones que la acompañan implican una fuerte carga económica para los sistemas de salud. A nivel mundial, el gasto en salud debido a la diabetes subió de 232 mil millones de dólares en 2007 a 727 mil millones de dólares en 2017; se estima que alcanzó los 760 mil millones en 2019. Las proyecciones indican que alcanzará los 825 mil millones en 2030 y 845 mil millones en 2045. En México, este gasto fue de 17 mil millones de dólares en 2019. Se estima que el 50% de este gasto corresponde al tratamiento de las complicaciones.³²

La enfermedad también implica un deterioro de la calidad de vida, que se traduce tanto en las consecuencias físicas directas de la enfermedad como en los efectos intangibles: la ansiedad, el dolor o la pérdida de independencia. De hecho, 1 de cada 4 adultos que padece diabetes tiene también síntomas depresivos, y entre 10% y 15% son diagnosticados con depresión.³³

La prevención, que implica detectar riesgos y modificar modos de vida para reducirlos, y la detección temprana de la diabetes son esenciales para garantizar que la enfermedad o sus complicaciones no lleguen a desarrollarse. Los distintos agentes farmacológicos pueden ser útiles para prevenir la DT2 en personas que tienen alto riesgo de desarrollarla.³⁴

Debido a que el control glucémico se hace más difícil con el tiempo, una persona que vive con diabetes y está bajo tratamiento farmacológico requiere nuevas intervenciones con medicamentos cada 3 o 4 años. Es por ello que, a pesar de la existencia de un amplio abanico de tratamientos, la búsqueda de agentes que permitan controlar de manera más eficaz e inclusive frenar el avance de la enfermedad ha sido continua. El camino hacia una cura sigue siendo elusivo. A nivel global, hay más de 200 nuevos medicamentos en desarrollo para el manejo de las diabetes tipo 1 y tipo 2.^{35 36}

El desarrollo de insulinas y métodos de administración más eficaces no ha dejado de ser una meta. En 2014 fue introducida una insulina inhalable de acción rápida, que ha mostrado su eficacia en la reducción de niveles de glucosa y que, al ser administrada por un método no invasivo, puede ser utilizada por personas que no se sienten cómodas con el uso de inyecciones o plumas de insulina. En 2019 se dieron a conocer los primeros resultados del trabajo en una insulina que se administra por vía oral. Se trata de una cápsula que alberga una aguja hecha de insulina comprimida que, al ser ingerida, se inyecta en las paredes del estómago, desde donde se libera paulatinamente en el torrente sanguíneo.^{37 38}

Prevalencia de diabetes mellitus en México de 1993 a 2018.

Porcentaje de la población mayor de 20 años con diagnóstico conocido de diabetes mellitus



Fuente: ENEC 1993, ENSA 2000, ENSANUT 2006, 2012, 2016, 2018³⁹

Muertes por diabetes mellitus en México, 1950-2017

Cifras en miles



Fuente: INEGI

Casos nuevos de diabetes mellitus, 1984 - 2018

Cifras en miles



Fuente: Anuarios de morbilidad, SSA

También se exploran alternativas para el tratamiento de la DT1 desde la inmunoterapia. Al impedir que las células T del sistema inmune ataquen a las células beta responsables de producir insulina en el páncreas, la inmunoterapia podría impedir que una persona en riesgo desarrolle DT1, o que la enfermedad progrese en una persona que ha sido diagnosticada. Aunque está siendo estudiada en la actualidad, esta opción aún no se materializa en la clínica.³⁹

La DT1, como otras enfermedades autoinmunes, se caracteriza por la sobreproducción de citocinas, que produce inflamación y desorden en el sistema inmune. Se encuentra en desarrollo una vacuna que estimula al sistema inmune para neutralizar a una citocina, llamada interferón alfa, que está involucrada en la producción de células T que atacan a las células pancreáticas. Esta vacuna ya ha mostrado que puede provocar periodos de inmunidad en contra del lupus, otra enfermedad autoinmune.⁴⁰

La regeneración de las células beta por medio de terapia celular se encuentra también en investigación. Conseguir la diferenciación de las células pancreáticas a partir de células madre, implantarlas en el páncreas e impedir que el sistema inmune las ataque son solo algunos de los retos que deben resolverse para desarrollar un tratamiento viable.⁴¹

De la innovación farmacéutica han surgido tratamientos que permiten a las personas que viven con diabetes contar con una buena calidad de vida.

Desde los años 70 se han desarrollado bombas de insulina, artefactos electrónicos que mediante una canalización introducen cantidades precisas de la hormona al organismo. El siguiente paso será el desarrollo de un páncreas artificial: un sistema totalmente automatizado que detecte los niveles de glucosa en la sangre y administre insulina conforme sea preciso. Para que un sistema así pueda operar sin ninguna supervisión de la persona enferma, será necesario contar con insulinas de acción inmediata, o con combinaciones de insulina con otras hormonas que están involucradas en la regulación de la glucosa, como la amilina. El estudio International Diabetes Closed-Loop (iDCL) ha puesto a prueba diversos sistemas de páncreas artificial para medir su seguridad, efectividad y facilidad de manejo.^{42 43}

Buena parte de la innovación en el tratamiento de la DT2 se ha centrado en desarrollar tratamientos más eficaces y sencillos dentro de las clases ya conocidas. Por ejemplo, en 2019 fue aprobada la semaglutida, el primer agonista de la GLP-1 que puede administrarse por vía oral. En pruebas clínicas, este tratamiento mostró un mejor control de los niveles de glucosa y un menor peso corporal frente a otras alternativas terapéuticas.

La liraglutida se convirtió, en ese mismo año, en el primer medicamento autorizado por la FDA para el tratamiento de pacientes pediátricos con DT2 desde que la metformina recibiera esa indicación en 2000. Mientras tanto, la tirzepatida, un agonista dual de los receptores GIP y GLP-1, ha mostrado su potencial para reducir las métricas asociadas a la diabetes y también permitir un beneficio en el tratamiento de otras condiciones metabólicas.^{44 45 46}

También se investigan nuevas clases de medicamentos. Bimagrumab es un anticuerpo terapéutico que bloquea los receptores de miostatina y favorece el crecimiento de músculo esquelético. Estudios en animales han mostrado un nexo entre la inhibición de la miostatina y la reducción de grasa y la prevención de la resistencia a la insulina. Un estudio fase II cuyos resultados se dieron a conocer a finales de 2019 mostró que un tratamiento de 48 semanas con bimagrumab en personas con obesidad que padecen DT2 se tradujo en una reducción de peso, grasa corporal y niveles glucémicos. Este medicamento sigue siendo investigado.⁴⁷

Desde 2003 se han hecho intentos por desarrollar un activador de la quinasa, una enzima que está presente en células pancreáticas y hepáticas y que está involucrada en el metabolismo de la glucosa. La persistencia de efectos como la hipoglucemia ha impedido el éxito de estos intentos. Sin embargo, en 2019 se conocieron resultados de pruebas clínicas con una molécula experimental llamada TTP399, que mostraron que tiene efectos positivos en la reducción de los niveles de azúcar y que es bien tolerada por personas con DT2. De confirmarse su efectividad y seguridad, este tratamiento podría ser el primero de una nueva clase de medicamentos para el control de la diabetes.⁴⁸

Finalmente, las terapias celulares que se estudian para la DT1 podrían también ser efectivas para regenerar la función del páncreas en personas que padecen DT2.

De la innovación farmacéutica han surgido diversos tratamientos que, cuando inician de forma oportuna y se siguen rigurosamente, permiten a las personas que viven con diabetes contar con una buena calidad de vida. La prevención y la identificación de riesgos son cruciales para frenar el avance de la epidemia, así como la detección temprana es determinante para que la enfermedad siga un curso libre de complicaciones. La acción coordinada entre actores de la industria, el gobierno y la sociedad permite poner estas acciones preventivas al alcance de quienes las necesitan. Por su parte, la investigación científica orientada a la atención de esas necesidades médicas no satisfechas es una tarea continua, que seguirá dando frutos.

Una enfermedad antigua requiere un enfoque innovador

INTRODUCCIÓN

La diabetes se ha reconocido como enfermedad desde hace miles de años. Un médico egipcio fue el primero en describir la diabetes, notando en 1552 a.e.c. la frecuente micción y emaciación que conlleva.

Desde entonces, la diabetes ha pasado de ser una enfermedad relativamente rara a ser una pandemia mundial. Hoy hay aproximadamente 422 millones de personas alrededor del mundo que viven con diabetes, y el número va en aumento por una multitud de factores de riesgo que se refuerzan mutuamente.

Aunque la innovación en medicamentos y terapias ha ayudado a normalizar la expectativa de vida de las personas con diabetes que tienen acceso al tratamiento, a rasgos generales estamos perdiendo la batalla. La prevalencia de la diabetes aumenta a una tasa de alrededor de 40 por ciento por década y no da señales de ir cediendo.

Para controlar la curva de crecimiento, prevenir y retrasar el desarrollo de la diabetes tipo 2 en el mayor número de personas posible, y proteger la salud de todos los pacientes afectados por esta enfermedad, es necesario adoptar un enfoque innovador que incluya no solo opciones farmacéuticas, sino una manera nueva de entender la enfermedad y su carga y verdaderamente medir las maneras en que nuestros programas y servicios mejoran los resultados de salud de los pacientes.

UNA PANDEMIA GLOBAL CON MÚLTIPLES FACTORES DE RIESGO

A nivel mundial, el número de adultos que viven con diabetes se ha cuadruplicado desde 1980, pasando de 100 millones a 422 millones de personas. En 2017, la diabetes causó una muerte cada 8 segundos entre la población adulta del mundo.

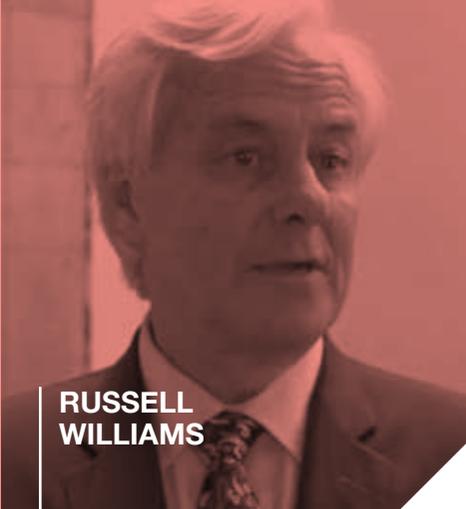
Llamado “el regalo de Canadá al mundo,” el descubrimiento de la insulina por Sir Frederick Banting hace casi 100 años se considera una de las contribuciones en investigación médica más importantes en la historia canadiense, pues salvó la vida de millones de personas y transformó la atención médica. Esto no quita que Canadá actualmente está en la lista de la Federación Internacional de Diabetes de los países de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico) con mayor prevalencia de esta enfermedad: el número de canadienses que hoy vive con diabetes se ha duplicado desde el 2000. En 2015, Canadá gastó un total de 15 mil millones de dólares en costos directos en atención sanitaria, lo que la ubica entre los diez primeros países del mundo en nivel de gastos relacionados a la diabetes.

EL ENFOQUE INNOVADOR DE CANADÁ

Reconociendo que un problema complejo requiere soluciones multifactoriales, en 2017 Diabetes Canada se propuso desarrollar una estrategia para reducir la carga de la diabetes en Canadá.

Diabetes Canada se inspiró en las metas 90-90-90 establecidas por la comunidad mundial del VIH/Sida. En 2014, partiendo de la revisión de pruebas y largas discusiones con distintas partes interesadas, ONUSIDA estableció las siguientes metas para el 2030: que el 90 de las personas con VIH/Sida conozca su estatus serológico; que el 90 por ciento reciba medicamentos para suprimir el virus; y que el 90 por ciento alcance una carga viral lo suficientemente baja para proteger la salud de cada individuo e impedir la transmisión del virus. Esta meta, que guía a los gobiernos del mundo a enfocarse en tácticas basadas en pruebas empíricas para abordar el VIH/Sida, ya se ha alcanzado en varios países.

Para enfrentar la diabetes, convocamos a un grupo de más de 120 actores de casi 100 organizaciones a lo largo de Canadá para desarrollar un marco estratégico. Los grupos de trabajo estuvieron compuestos por médicos, legisladores, organizaciones no gubernamentales, socios de la industria y, de manera crucial, numerosos pacientes y defensores de pacientes. Juntos crearon una estrategia llamada Diabetes 360°, diseñada para ser adaptada en cada región de Canadá, que ofrece al país un marco común y una serie de recomendaciones con bases empíricas y cuatro objetivos:

A portrait of Russell Williams, a man with short grey hair, wearing a dark suit, white shirt, and patterned tie. He is looking slightly to the right of the camera with a neutral expression. The background is a soft, out-of-focus indoor setting.

**RUSSELL
WILLIAMS**

Vicepresidente Senior,
Mission, Diabetes Canada

1. Que el 90 por ciento de los canadienses viva en un ambiente que promueve el bienestar y no promueve el desarrollo de la diabetes tipo 2 o las complicaciones de la diabetes.
2. Que el 90 por ciento de los canadienses conozca su estatus de diabetes (si tienen la enfermedad o están en riesgo de desarrollarla).
3. Que el 90 por ciento de los canadienses con diabetes participe en intervenciones para proteger su salud y prevenir complicaciones.
4. Que el 90 por ciento de los canadienses que participa en estas intervenciones esté alcanzando mejores resultados de salud.

Este enfoque innovador reconoce que para prevenir o retrasar el desarrollo de la diabetes tipo 2 debemos aprovechar medidas políticas de base amplia para abordar inequidades sanitarias fundamentales, poner fin a la inseguridad alimentaria, promover comportamientos saludables y actividad física regular y apoyar investigación en curso. Para lograr que todos los ciudadanos conozcan su estatus de diabetes, Canadá tendrá que colaborar con diversos socios para ofrecer programas efectivos de detección de la enfermedad en las comunidades.

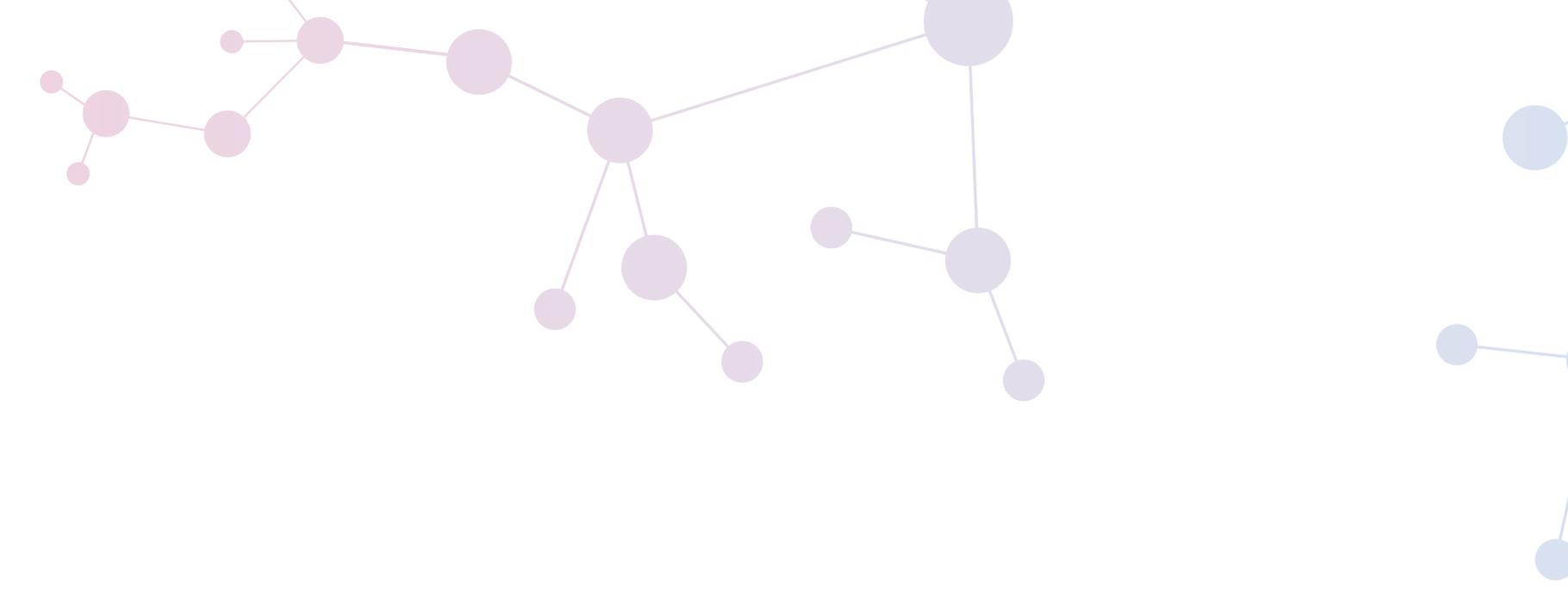
Esta optimización sistémica y basada en pruebas del sistema de salud implica construir y aprovechar un almacén de datos y métricas que vincula expedientes médicos electrónicos, control y datos de farmacias y laboratorios para tener una imagen más clara de la carga de la diabetes en Canadá. El almacén de datos será utilizado para entender mejor la salud de los pacientes y con el tiempo incluirá todos los programas y servicios ofrecidos a las personas con diabetes, para que estos programas sean continuamente optimizados para producir los mejores resultados de salud posibles.

La diabetes es una enfermedad que es en gran medida autocontrolada. Quienes viven con diabetes deben tener acceso a los medicamentos, dispositivos y suministros necesarios, al igual que a educación comunitaria y apoyos para vivir mejor con una enfermedad crónica. Por medio de políticas públicas con bases empíricas y un marco organizado de defensa de los pacientes, veremos un aumento en apoyos que aseguren un mejor y más rápido acceso a nuevos medicamentos y dispositivos. Ya hemos avanzado en la mayoría de las jurisdicciones en Canadá siguiendo las recomendaciones de las Pautas de Práctica Clínica de Diabetes Canada para el análisis de glucosa en sangre. Además, un enfoque coordinado tendrá como objetivo proporcionar una cobertura apropiada para dispositivos y suministros, incluyendo bombas de insulina o monitores de glucosa, que puede mejorar dramáticamente el control glucémico y reducir las complicaciones relacionadas con la diabetes.

Diabetes 360° aprovechará las colaboraciones público-privadas para beneficiar al mayor número de personas en el menor tiempo posible. Por ejemplo, las farmacias o supermercados pueden ofrecer servicios de tamizaje o clínicas de educación; las farmacéuticas o fabricantes de dispositivos pueden proporcionar experiencia médica o recursos para reunir a grupos de interés y planear implementación; las empresas de tecnología pueden ayudar con la transferencia de conocimiento o la creación de un portal de recursos para pacientes. Las posibilidades son infinitas.

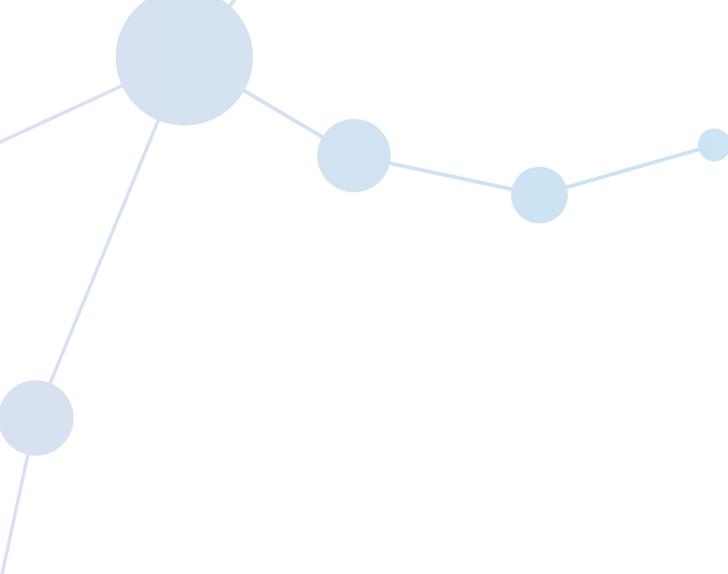
CONCLUSIONES

Hasta que los actores de todas las áreas involucradas se unan para abordar todos los elementos que contribuyen a la pandemia mundial de diabetes, nos enfrentamos a un futuro en el que un número mayor de nuestros amigos y familiares batallarán con esta enfermedad. Pero si colaboramos para implementar un enfoque holístico, innovador, con bases empíricas como Diabetes 360°, podemos ayudar a mejorar y proteger la salud de millones de personas en Canadá y alrededor del mundo. Hagamos que la diabetes se vuelva un tema que solo esté en los libros de historia.



Referencias

- 1 Kenneth S. Polonsky. The Past 200 Years in Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367:1332-1340. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra110560>
- 2 Nacional Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. What is diabetes? <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/what-is-diabetes>. Publicado en diciembre de 2016. Consultado el 4 de enero de 2020.
- 3 Nacional Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. What is diabetes? <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/what-is-diabetes>. Publicado en diciembre de 2016. Consultado el 4 de enero de 2020.
- 4 André Picard. Insulin: The Canadian discovery that has saved millions of lives, en *The Globe and Mail*. 3 de julio de 2017. <https://www.theglobeandmail.com/news/national/canada-150/insulin-the-canadian-discovery-that-has-saved-millions-of-lives/article35537847/>
- 5 Quianzon, Celeste C, and Issam Cheikh. History of insulin. *Journal of community hospital internal medicine perspectives* vol. 2,2 10.3402/jchimp.v2i2.18701. 16 Jul. 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3714061/>
- 6 American Diabetes Organization. The History of a Wonderful Thing We Call Insulin. <https://www.diabetes.org/blog/history-wonderful-thing-we-call-insulin>. Última revisión el 18 de julio de 2019. Consultado el 5 de enero de 2020.
- 7 Celeste Quianzon et al. "History of current non-insulin medications for diabetes mellitus." *Journal of community hospital internal medicine perspectives* vol. 2,3 10.3402/jchimp.v2i3.19081. 15 Oct. 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3714066/>
- 8 Clifford J. Bailey. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. Septiembre 2017, Volume 60, Issue 9, pp 1566–1576. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-017-4318-z>
- 9 María Guadalupe Castro et al. La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. *Medicina Interna de México*. Volumen 30, Núm. 5, septiembre-octubre, 2014. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim145i.pdf>
- 10 UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 1998 Sep 12;352:854-65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742977>
- 11 Abdelgadir, Elamin et al. "Effect of Metformin on Different Non-Diabetes Related Conditions, a Special Focus on Malignant Conditions: Review of Literature." *Journal of clinical medicine research* vol. 9,5 (2017): 388-395. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380171/>
- 12 Nasri, Hamid, y Mahmoud Rafeian-Kopaei. "Metformin: Current knowledge." *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* vol. 19,7 (2014): 658-64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4214027>
- 13 Clifford J. Bailey. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. Septiembre 2017, Volume 60, Issue 9, pp 1566–1576. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-017-4318-z>
- 14 Diabetes Québec. Treating Diabetes: 1921 to the Present Day. <https://www.diabete.qc.ca/en/understand-diabetes/all-about-diabetes/history-of-diabetes/treating-diabetes-1921-to-the-present-day/>. Actualizado en julio de 2018. Consultado el 11 de enero de 2020.
- 15 Wayman Wendell Cheatham. Peroxisome proliferator-activated receptor translational research and clinical experience. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 91, Issue 1, January 2010, Pages 262S–266S. <https://academic.oup.com/ajcn/article/91/1/262S/4597129>
- 16 Diabetes.co.uk. Thiazolidinediones (Glitazones). <https://www.diabetes.co.uk/diabetes-medication/thiazolidinediones.html>. Publicado el 15 de enero de 2019. Consultado el 7 de enero de 2020.
- 17 Jia Liu y Lu-Ning Wang. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in people with stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Systematic Review*. 9 de octubre de 2019. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010693.pub5/full>
- 18 Romesh Khadori. Type 2 Diabetes Mellitus Treatment & Management. *Medscape*. <https://emedicine.medscape.com/article/117853-treatment#d9>. Actualizado el 4 de diciembre de 2019. Consultado el 7 de enero de 2020.
- 19 Kim, Wook, y Josephine M Egan. "The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment." *Pharmacological reviews* vol. 60,4 (2008): 470-512. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2696340>
- 20 Mayo Clinic. Agonistas del GLP-1: fármacos para la diabetes y pérdida de peso. Publicado el 24 de enero de 2019. Consultado el 7 de enero de 2020. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/type-2-diabetes/expert-answers/byetta/faq-20057955>
- 21 Pathak, Rolee, and Mary Barna Bridgeman. "Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes." *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* vol. 35,9 (2010): 509-13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2957740/>
- 22 Nacional Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Story of Discovery: SGLT2 inhibitors: harnessing the kidneys to help treat diabetes. <https://www.niddk.nih.gov/news/archive/2016/story-discovery-sgl2-inhibitors-harnessing-kidneys-help-treat-diabetes>. Publicado el 9 de junio de 2016. Consultado el 7 de enero de 2020.
- 23 Raymond A. Plodkowski et al. "SGLT2 Inhibitors for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment." *Federal practitioner : for the health care professionals of the VA, DoD, and PHS* vol. 32,Suppl 11 (2015): 8S-15S. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6375399>
- 24 Bernard Zinman et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 373:2117-2128. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720>
- 25 Boehringer-Ingelheim. Initial results from the EMPRISE real-world study of empagliflozin compared with DPP-4 inhibitors presented at ACC.19 and AMCP 2019. 28 de marzo de 2019. <https://www.boehringer-ingenheim.com/EMPRISE-real-world-study-results>



26 Vlado Perkovic et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*. 019; 380:2295-2306. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1811744>

27 NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet*. Volume 387, issue 10027, p. 1513-1530, Abril 09, 2016. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol387no10027/PIIS0140-6736\(16\)X0016-5](https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol387no10027/PIIS0140-6736(16)X0016-5)

28 International Diabetes Federation. *2019 IDF Diabetes Atlas*. Disponible en <https://diabetesatlas.org>. Consultado el 10 de enero de 2020.

29 Joan MacCracken y Hoel Donna, "From ants to analogues. Puzzles and promises in diabetes management.", *Postgraduate Medicine* 101 (4) (abril de 1997): 138-50. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3810/pgm.1997.04.195>

30 Diabetes.co.uk. Diabetes Life Expectancy. <https://www.diabetes.co.uk/diabetes-life-expectancy.html>. Publicado el 15 de enero de 2019. Consultado el 11 de enero de 2020.

31 White, John R Jr. "A Brief History of the Development of Diabetes Medications." *Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association* vol. 27,2 (2014): 82-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4522877/#B5>

32 International Diabetes Federation. *2019 IDF Diabetes Atlas*. Disponible en <https://diabetesatlas.org>. Consultado el 10 de enero de 2020.

33 Holt, Richard I G et al. "Diabetes and depression." *Current diabetes reports* vol. 14,6 (2014): 491. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4476048>

34 International Diabetes Federation. *2019 IDF Diabetes Atlas*. Disponible en <https://diabetesatlas.org>. Consultado el 10 de enero de 2020.

35 European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 29 de enero de 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en.pdf. Consultado el 15 de enero de 2020.

36 IPFMA. Tackling Global Health Alliances: Diabetes. <https://www.ifpma.org/subtopics/diabetes/>. Consultado el 15 de enero de 2020.

37 Tamara Goldberg y Elaine Wong. "Afrezza (Insulin Human) Inhalation Powder: A New Inhaled Insulin for the Management Of Type-1 or Type-2 Diabetes Mellitus." *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* vol. 40,11 (2015): 735-41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4634344/>

38 Massachusetts Institute of Technology. "New pill can deliver insulin through the stomach". <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/02/190207142206.htm>. 7 de febrero de 2019. Consultado el 15 de enero de 2020.

39 Diabetes UK. Research spotlight – retraining the immune system to fight Type 1 diabetes. <https://www.diabetes.org.uk/research/research-round-up/research-spotlight/research-spotlight-a-vaccine-for-type-1-diabetes>. Consultado el 15 de enero de 2020.

40 Drug Development Delivery. Neovacs Reports First Positive Immunogenicity Results. <https://drug-dev.com/neovacs-reports-first-positive-immunogenicity-results/>. Consultado el 16 de enero de 2020.

41 Madeleine Armstrong y Jonathan Gardner, "Regenerating insulin-producing cells the next big thing in diabetes", en *Vantage*. 6 de agosto de 2018. <https://www.evaluate.com/vantage/articles/analysis/spotlight/regenerating-insulin-producing-cells-next-big-thing-diabetes>

42 Clara Rodríguez Fernández, "The Three Steps Needed to Fully Automate the Artificial Pancreas". En *Labiotech*. 11 de marzo de 2019. <https://www.labiotech.eu/features/artificial-pancreas-diabetes/>

43 Laura Sharkey, "New technology better controls type 1 diabetes", en *Medical News Today*. 27 de octubre de 2019. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/326801.php#1>

44 Novo Nordisk Annual Report 2018. https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/investors/irmaterial/annual_report/2019/NN-AR18_UK_Online.pdf. Consultado el 13 de enero de 2020.

45 Comunicado de prensa. FDA approves new treatment for pediatric patients with type 2 diabetes. 17 de junio de 2019. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pediatric-patients-type-2-diabetes>. Consultado el 11 de enero de 2020.

46 Eli Lilly. Lilly's tirzepatide demonstrates benefits in data presented at the American Diabetes Association's® 79th Scientific Sessions®. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-tirzepatide-demonstrates-benefits-data-presented-american>. 8 de junio de 2019. Consultado el 13 de enero de 2020.

47 Comunicado de prensa. Results for Bimagrab in Obesity and Type 2 Diabetes Presented by MorphoSys's Partner. 11 de noviembre de 2019. <https://www.marketwatch.com/press-release/results-for-bimagrab-in-obesity-and-type-2-diabetes-presented-by-morphosys-partner-2019-11-11>. Consultado el 11 de enero de 2020.

48 Aoife Egan y Adrian Vella. TTP399: an investigational liver-selective glucokinase (GK) activator as a potential treatment for type 2 diabetes. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2019, 28:9, 741-747. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1654993>

49 Rosalba Rojas Martínez et al. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Pública de México*. Cuernavaca, v. 60, n. 3, p. 224-232, jun. 2018 <https://bit.ly/2Vlz5TQ>



1950/2020

Dos momentos de la industria farmacéutica

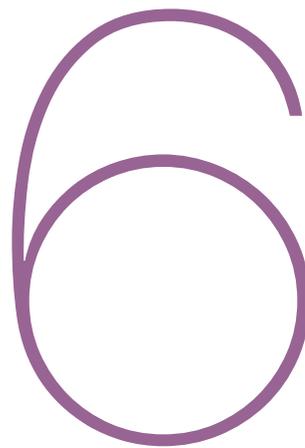


A principios del siglo XX, la farmacéutica era un oficio casi artesanal. En la parte trasera de la botica, el boticario preparaba fórmulas para pacientes en específico, siguiendo una prescripción detallada de las sustancias que debían contener. Eso cambió a lo largo de la primera mitad del siglo XX, con la aparición y popularización de los medicamentos producidos a escala industrial, que se vendían envasados y dosificados, y eran de fácil administración. La insulina, la aspirina y la sulfonamida, entre otras sustancias, llegaron a México entre los años 20 y 30, de la mano de las primeras empresas farmacéuticas internacionales que se instalaron aquí.¹

En 1930, la Farmacopea Nacional, documento que establece los métodos de análisis y requisitos de pureza de los fármacos, recogió por primera vez un número mayor de medicamentos de origen sintético que de agentes vegetales, como muestra de la mayor aceptación que tenían entre la comunidad médica. El Código Sanitario de 1934 le dio al Consejo de Salubridad la atribución de regular todo lo relacionado al comercio, fabricación y uso de medicamentos, y fijó los primeros estándares para producir medicamentos con efectividad garantizada. De esta manera, México sentaba las bases para la transformación industrial de la farmacéutica.²

Así pues, cuando, el 23 de marzo de 1950 fue fundada la Asociación de Productores e Importadores de Artículos Medicinales –la actual AMIIF–, la industria farmacéutica mexicana ya había dado sus primeros y cruciales pasos.

La industria farmacéutica mexicana se cuenta entre los 20 sectores económicos de mayor dinamismo y relevancia para la economía nacional.



por ciento del PIB nacional es el valor de la industria farmacéutica mexicana.

Para 1950, el Instituto de Higiene producía vacunas contra la viruela, la rabia y la tuberculosis (pocos años más tarde también el sarampión y la poliomielitis). Distintos laboratorios de origen estadounidense fabricaban en suelo mexicano penicilina y estreptomina, antibióticos que desde los años posteriores a la Segunda Guerra Mundial habían cambiado el rostro de la salud pública en el mundo. El esfuerzo que Estados Unidos había hecho para producir estos antibióticos a gran escala había fortalecido enormemente a su industria, que desde ese momento tomaría un papel de liderazgo global.

En 1950 la industria farmacéutica mexicana se componía de 310 establecimientos dedicados a la fabricación de productos farmacéuticos, que daban empleo a 10 mil personas y tuvieron una producción total de 362 millones de pesos, lo cual representó el 1.6% de la producción de todas las industrias censadas en ese año.^{3,4}

La industria farmacéutica en México contribuyó a que las más importantes innovaciones farmacéuticas de la mitad del siglo XX estuvieran al alcance de un país que iniciaba un periodo de industrialización y crecimiento acelerado.^{5,6}

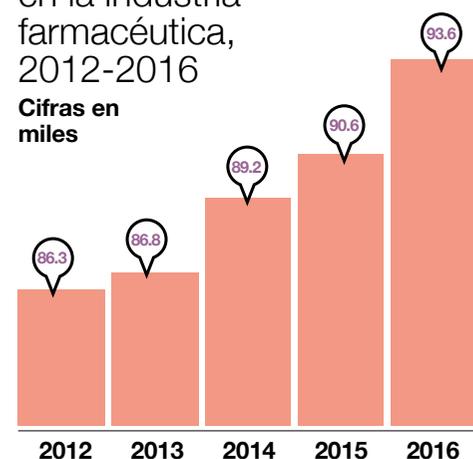


70 años más tarde, muchas cosas han cambiado pero algo permanece constante: la industria farmacéutica sigue investigando y desarrollando tratamientos innovadores.

En 2013, el sector farmacéutico a nivel global generó 439 mil millones de dólares de valor agregado bruto (VGA), equivalente al 3.6% del VGA de toda la industria manufacturera. En ese mismo año, le dio empleo a 4.8 millones de personas. A nivel mundial, el valor del mercado de medicamentos alcanzó los 1.2 billones (millones de millones) de dólares en 2018, y llegará a 1.5 billones en 2023.^{7,8}

Número de empleados en la industria farmacéutica, 2012-2016

Cifras en miles



Fuente: III Compendio Estadístico de la Industria Farmacéutica en México, 2012-2016, Canifarma.

En México, la industria farmacéutica tiene actualmente un valor de mercado superior a los 200 mil millones de pesos, alrededor de 6% del Producto Interno Bruto manufacturero. Genera más de 93 mil empleos directos y 300 mil empleos indirectos.⁹

La industria farmacéutica mexicana se cuenta entre los 20 sectores económicos de mayor dinamismo y relevancia para la economía nacional. Dado que demanda diversos insumos para realizar su producción, genera una derrama económica en 161 ramas de actividad (de un total de 259): 11 del sector primario; 83 del sector secundario y 67 del sector comercio y servicios.

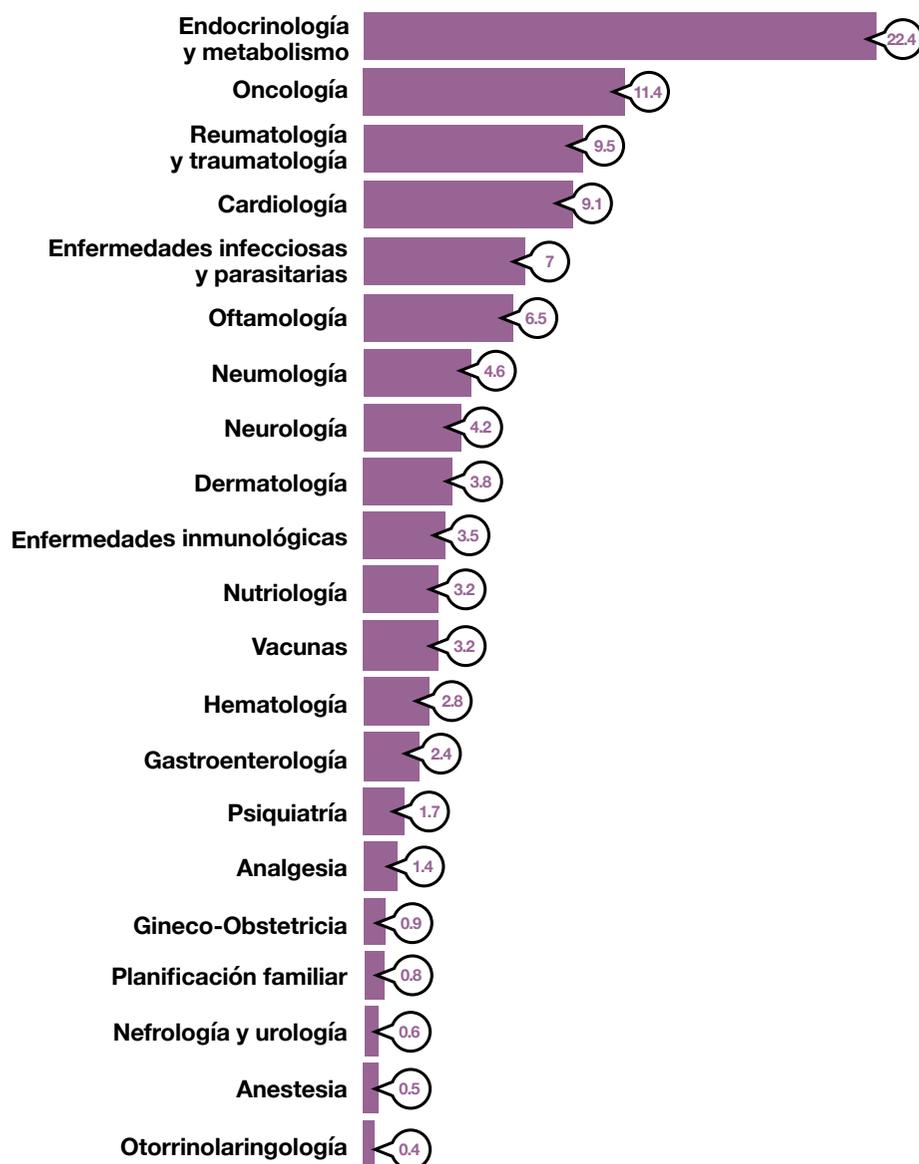
México es el principal exportador y el segundo mercado más grande de la industria farmacéutica en América Latina. Genera más de 1.9 mil millones de dólares por exportación de medicamentos y de 8 mil millones de dólares por exportación de dispositivos médicos. De ahí que en junio de 2018 esta industria fuera declarada como sector estratégico de la economía del país.^{10 11 12}

Los cambios epidemiológicos han provocado el surgimiento de nuevas necesidades de salud no atendidas. Gracias a numerosos avances técnicos y científicos, ha sido posible comprender mejor los procesos que conducen a las enfermedades e imaginar y desarrollar nuevos tratamientos.

Las terapias génicas, el desarrollo de nuevas vacunas e inmunoterapias y la nanotecnología son campos prometedores para el desarrollo de los medicamentos que algún día relegarán al olvido a los padecimientos que mayor impacto tienen hoy. En la base de estas innovaciones estarán los datos informáticos y la inteligencia artificial. Las nuevas tecnologías permiten identificar blancos terapéuticos y realizar modelos virtuales, lo cual abre nuevos caminos, más sencillos y eficaces, para la investigación clínica.

Proyectos de investigación de medicamentos por grupo terapéutico

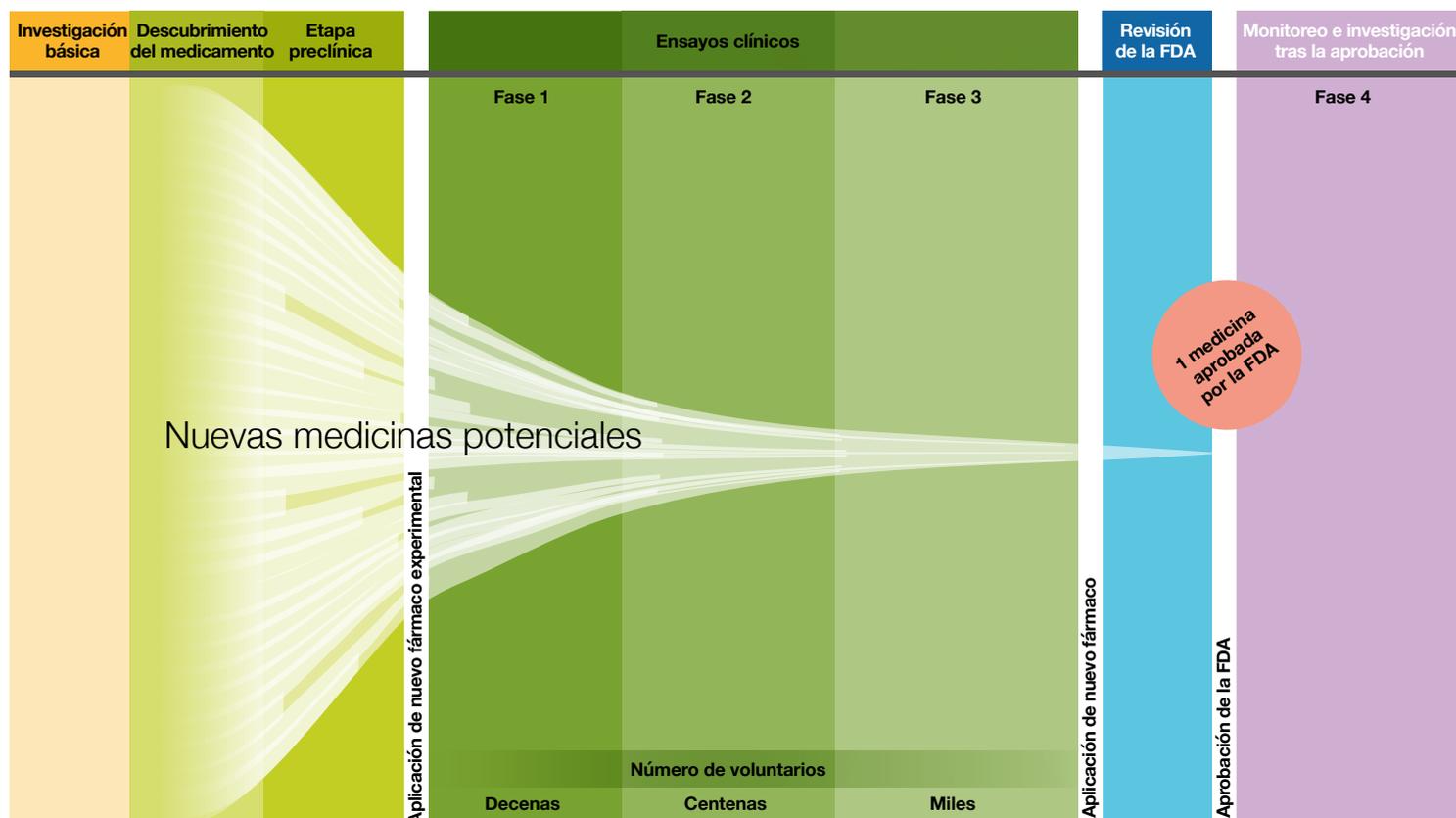
Porcentajes del total



Fuente: Canifarma 2018



El proceso de investigación y desarrollo biofarmacéutico



Fuente: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

El desarrollo de un nuevo tratamiento puede tardar de 10 a 15 años, desde su descubrimiento hasta llegar a los pacientes, pasando por las fases de ensayos clínicos; implica una inversión promedio en investigación y desarrollo de 1.2 mil millones de dólares. De cada 5 mil moléculas investigadas, sólo 5 llegan a probarse en seres humanos, y nada más una se comercializa en el mercado como un nuevo medicamento.

El número de patentes publicadas relacionadas con la farmacéutica en México creció 11% entre 2010 y 2017; fue la tercera tasa más alta entre las economías de tamaño medio.¹⁵

La investigación clínica es un área crucial para la innovación farmacéutica. Llevarla a cabo beneficia a los profesionales de la salud y a la industria farmacéutica: esta tiene la oportunidad de colaborar con instituciones de gran prestigio y contar con la participación de médicos, enfermeras, técnicos y otros tipos de personal especializado y altamente capacitado, quienes ponen su conocimiento y experiencia al servicio de la innovación.

Ellos, a su vez, se benefician con la posibilidad de seguir de cerca el desarrollo de opciones terapéuticas innovadoras y de colaborar con su avance y realización.

La investigación clínica también involucra la participación de otros actores, como laboratorios de análisis clínico, servicios de mensajería y aduanas. Cada peso invertido en investigación clínica genera una derrama económica de 1.64 pesos y por cada puesto de trabajo en investigación clínica se generan 4.4 puestos más.¹⁴

Las grandes compañías farmacéuticas siguen siendo las que más invierten en investigación y desarrollo de medicamentos. En 2018, y por primera vez, las 15 empresas más grandes (por ventas) canalizaron más de \$100 mil millones de dólares en investigación.¹⁵

A pesar de su peso demográfico y económico –es el décimo país más poblado del mundo, la 15ª economía y el 14º mercado farmacéutico a nivel mundial– México ocupa apenas el lugar 29 en investigación clínica: de 15,442 estudios clínicos financiados por la industria farmacéutica en 2018, aquí se realizaron apenas 226, el 1.3% del total. Duplicar el número de estudios clínicos que se realizan en México podría traducirse en una derrama económica de 2 mil millones de dólares a lo largo de los próximos cinco años.¹⁶

La innovación farmacéutica permitió muchos de los logros más importantes de la medicina moderna, que se han traducido en vidas más largas y sanas. Hoy como hace 70 años, la industria farmacéutica trabaja para impulsar esa innovación y para llevarla, mediante la colaboración con los actores del sistema de salud, a quien la necesita.



Referencias

- 1 Rogelio Godínez. Los primeros medicamentos químicos en México (1917-1940). *Boletín de la Sociedad Química de México*. 2012, 6(1), 8-14. <https://bit.ly/2VC1LYD>
- 2 Rogelio Godínez. La regulación del medicamento industrial en México (1926-1937). *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. vol. 43, núm. 1, 2012, pp. 49-57. <https://bit.ly/2uKELf8>
- 3 INEGI. Quinto Censo Industrial y de Transportes. Resumen general. 1950. <https://bit.ly/2vvnXZV>
- 4 Roswell Quinn. "Rethinking antibiotic research and development: World War II and the penicillin collaborative." *American journal of public health* vol. 103,3 (2013): 426-34. <https://bit.ly/2VxADtR>
- 5 Claudia A. Hurtado y Norma A. Matías. Historia de la vacunación en México. *Vacunación Hoy*. *Revista Mexicana de Puericultura y Pediatría*. Vol. 13. No. 74. 2005. <https://bit.ly/39cNo11>
- 6 Rogelio Godínez et al. Introducción de los antibióticos en México: investigación científica y producción industrial (1944-1955). *Llull, Revista de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas*. Vol. 39 (N.º 83) 2016 . pp. 103-133.
- 7 IQVIA Institute. The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023 Forecasts and Areas to Watch. Enero 2019. <https://bit.ly/2184NMg>
- 8 WifOR. Supporting the Value Proposition of the Pharmaceutical Industry in Mexico. 2016. <https://bit.ly/2TtJZ74>
- 9 Cofepris. "Industria farmacéutica, estratégica en la economía nacional: COFEPRIS". Comunicado de prensa. 16 de junio de 2017. <https://bit.ly/3cjexRQ>
- 10 INEGI. Estadísticas a propósito de la industria farmacéutica. 2017. <https://bit.ly/39FTPAK>
- 11 Secretaría de Economía. Industria Farmacéutica. 2015. <https://bit.ly/2wfaQkw>
- 12 Secretaría de Economía. "Declaran Sector Estratégico a la industria Farmacéutica y de Dispositivos Médicos". Comunicado de prensa. 15 de junio de 2018. <https://bit.ly/2PzwBNS>
- 13 Cornell University, INSEAD, y WIPO (2019); *The Global Innovation Index 2019: Creating Healthy Lives. The Future of Medical Innovation*, Ithaca, Fontainebleau, Ginebra.
- 14 AMIIF. Panorama nacional e internacional de la investigación clínica. 20 de mayo de 2019. <https://bit.ly/38bB27Y>
- 15 Ben Adams. "The top 10 pharma R&D budgets in 2018". *Fierce Biotech*. 3 de junio de 2019. <https://bit.ly/3cmVmX9>
- 16 AMIIF. "El potencial de la investigación clínica en México está listo para ser liberado". *Tamiz Cuatrimestral*. No. 2. Noviembre 2019-Febrero 2020. <https://bit.ly/3akq2X9>



La Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica, A. C. (AMIIF) representa a más de sesenta empresas mexicanas –de capital nacional e internacional con presencia local y global– líderes en desarrollo de investigación farmacéutica y biotecnología, comprometidas con el desarrollo de nuevos medicamentos y opciones terapéuticas que permitan curar o cambiar la ruta de una enfermedad, mejorar la calidad de vida y, en algunos casos, las probabilidades de sobrevivir a enfermedades que amenazan seriamente no solo la vida de las personas, sino la manera en la que estas se relacionan con su trabajo, su familia y su comunidad.

En 2020 cumplimos 70 años de innovar para el bienestar de las personas. A lo largo de estas siete décadas la innovación farmacéutica ha explorado sin parar nuevas vacunas y opciones terapéuticas que han transformado enfermedades mortales como el VIH/Sida en enfermedades crónicas; curado otras como la hepatitis C y permitido que pacientes con padecimientos cardiovasculares puedan tener una vida plena. Esto es maravilloso, pero insuficiente. Sabemos que aún hay múltiples necesidades de salud insatisfechas, y todos los días ponemos nuestro esfuerzo en atenderlas.

Este año las empresas reunidas en la AMIIF refrendan el compromiso de impulsar el bienestar a través de la innovación, no sólo en el campo farmacéutico, sino en las diversas vertientes científicas, tecnológicas y sociales que contribuyan a mejorar la salud de las personas. Este compromiso, por cierto, no es nuevo: también cumple 70 años de haber iniciado.



Sitio web
amiif.org



@AMIIFMx



AMIIF México



Asociación Mexicana
de Industrias de
Investigación
Farmacéutica



AMIIF Mx

