



## **Nuevas caras de una vieja enfermedad**

**Informe de Médicos Sin Fronteras sobre la situación actual de la tuberculosis:  
diagnóstico, tratamiento, investigación y desarrollo**

**Marzo de 2009**

# 1. ¿Tuberculosis bajo control? Rotundamente no

Muchas personas en los países ricos piensan en la tuberculosis (TB) como en una enfermedad del pasado. En realidad, hasta bien entrada la década de los ochenta, los expertos pensaban que la TB podría erradicarse en cuestión de décadas.<sup>1</sup> La enfermedad parecía estar bajo control.

Los antibióticos desarrollados a partir de los años cuarenta parecían ser efectivos. Mientras la estrategia introducida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), conocida como **DOTS** (*Directly Observed Treatment Short-course* o tratamiento de observación directa a corto plazo), se administrase correcta y eficazmente, los responsables de políticas de salud estaban convencidos de que la TB un día se convertiría en un mal del pasado.

Pero ahora la comunidad internacional reconoce que, con unos nueve millones de nuevos casos al año, la TB no está ni mucho menos derrotada. Esta enfermedad causó 1,7 millones de muertes en 2006, lo que significa la pérdida de cuatro vidas cada minuto. La gran mayoría de casos se produjeron en países en desarrollo, con 22 países (la mayoría con ingresos medios y bajos) que suman aproximadamente un 80% de la carga global de la enfermedad. Según datos de la OMS, 2.000 millones de personas, un tercio de la población mundial, están infectados y son portadores del bacilo de la tuberculosis.<sup>2</sup>

Y lo que es aún peor, esta “enfermedad del pasado” ha regresado con **nuevas caras** que están poniendo a prueba nuestras capacidades hasta límites insostenibles. La rápida expansión de la TB entre las personas con VIH, junto con la aparición y propagación de cepas resistentes a la mayoría de fármacos efectivos y administrados con más frecuencia, han conducido a una situación en la que esta enfermedad, lejos de estar controlada, en realidad está cada vez más fuera de control.

Tras cantar victoria demasiado pronto, el mundo se encuentra con que la TB ha resurgido como una de las principales amenazas a la salud global.

## **Avivada por la pandemia del VIH**

Las personas VIH-positivas son especialmente vulnerables a la TB. Por esa razón, las tasas de incidencia de esta enfermedad se han disparado de forma espectacular desde el estallido de la epidemia de VIH, en particular en África subsahariana.<sup>3</sup>

En países con una alta prevalencia de VIH, el número de casos de TB casi se ha triplicado en los últimos 15 años. En Suráfrica, el 44% de los nuevos casos de TB se estima que son VIH-positivos.<sup>4</sup> En los países en desarrollo, la TB es la principal causa de muerte entre las personas con VIH.<sup>5</sup>

## **Las cepas resistentes se propagan por todo el planeta**

La aparición y propagación geográfica de las cepas de TB resistentes al tratamiento con medicación estándar son motivo de importante preocupación. Las resistencias a algún medicamento son el resultado de mutaciones genéticas que ocurren de forma natural dentro de la micobacteria, pero la resistencia a múltiples medicamentos se produce a raíz de tratamientos interrumpidos, administrados incorrectamente o repetidos con frecuencia.

La OMS estima que hay casi 490.000 nuevos casos de TB multirresistente a los medicamentos (MDR-TB por sus siglas en inglés) cada año, y que el número se ha incrementado progresivamente en países tan diversos como Perú, Suráfrica, China e India.<sup>6</sup> Se estima que la MDR-TB acaba con la vida de unas 120.000 personas al año.<sup>7</sup>

### **Los desafíos se multiplican**

Diagnosticar, tratar y prevenir la TB sensible a los medicamentos ya resulta bastante difícil. Pero cuando se trata de abordar la enfermedad en pacientes que también están infectados con el VIH o aquellos con cepas resistentes de la enfermedad, los desafíos médicos se multiplican.

En este documento, y a través de nuestro trabajo en África, el Cáucaso y Asia, ilustramos nuestros encuentros con las nuevas caras de la TB y los duros retos a los que nos enfrentamos a la hora de tratar a pacientes con TB resistente a los medicamentos y a aquellos infectados con TB y VIH. También abordamos los límites de nuestras capacidades, concretamente en relación al permanente olvido al que se ha relegado la investigación para el desarrollo de vacunas, métodos diagnósticos y medicamentos más nuevos y mejores para prevenir, detectar y tratar la tuberculosis.

### **¿Qué es la TB?**

La tuberculosis (TB) es una enfermedad contagiosa transmitida por el aire que se propaga como si de un resfriado común se tratase. Está causada por un bacilo denominado *Mycobacterium tuberculosis* que generalmente infecta los pulmones.

Sólo una de cada 10 personas infectadas por la bacteria desarrollará la enfermedad, porque un sistema inmunológico sano la mantendrá en estado latente. Pero estas infecciones pueden reactivarse años, incluso décadas más tarde, si se debilitan sus defensas. Esto explica por qué las personas con VIH, con el sistema inmunológico deprimido, son tan vulnerables a la TB.

La **forma pulmonar de la TB** se caracteriza por una tos persistente, falta de aliento y dolores pectorales. Las personas con la forma infecciosa de la TB, si no se tratan, infectarán de 10 a 15 personas cada año.

La micobacteria también puede infectar casi cualquier parte del cuerpo, como los nódulos linfáticos, la espina dorsal o los huesos. Ésta es la **forma extrapulmonar de la TB**, más frecuente en pacientes con VIH y en niños. Aunque la tuberculosis extrapulmonar puede que no sea contagiosa, sigue siendo de vital importancia diagnosticarla y tratarla de inmediato, puesto que todas las formas de la enfermedad pueden ser mortales si no se administran los tratamientos adecuados.

“Deberíamos entender que la TB no perdona a nadie; hoy día no existe una única imagen que represente la cara de esta enfermedad. La gente piensa en la TB como en una enfermedad que principalmente sufren hombres, personas de edad avanzada o reclusos, pero aquí tratamos a toda clase de personas, de todas las edades, de todas las profesiones y condiciones sociales, incluido un número importante de mujeres jóvenes”.

**Dra. Juliet Melzer, Médicos Sin Fronteras, Uzbekistán**

“En sólo una generación, hemos sido testigos de los estragos que la mortífera combinación del VIH y la TB han hecho en África (...). Al mismo tiempo, en Europa del este, han surgido cepas multirresistentes a los medicamentos habituales, debido a unas malas prácticas de control que se han extendido en toda la antigua Unión Soviética y más allá de sus fronteras (...). La tasa de incidencia global de la TB sigue aumentando.

**Dr. Mario Raviglione, director del departamento Stop TB de la OMS**

## **Médicos Sin Fronteras (MSF) y la TB**

Hemos estado tratando la TB desde nuestro primer día de operaciones hace más de 30 años. Hoy día, a menudo en colaboración con autoridades de salud nacionales, MSF trata a pacientes en 31 países y en una gran variedad de entornos, que van desde barrios urbanos marginales a zonas rurales, cárceles o campos de refugiados.

MSF ha estado trabajando para integrar la atención a pacientes con TB y VIH en todos sus proyectos.

MSF también ha ampliado el número de personas en tratamiento con tuberculosis multirresistente (MDR-TB) de 11 pacientes en 2001 a 574 pacientes en 2007, en 12 proyectos diferentes en países como Uzbekistán, Georgia, Armenia, Kenia y Suráfrica.

En el periodo entre 1999 y 2005, un 52% de los pacientes con TB resistente a los medicamentos atendidos por MSF en sus proyectos del Cáucaso, Asia Central y Tailandia habían completado el tratamiento o se habían curado. Un 12% murió y un 18% abandonó el tratamiento debido a su duración y toxicidad. El 18% restante fueron fracasos terapéuticos o pacientes que todavía estaban en tratamiento. Estas cifras ilustran las considerables dificultades que supone tratar la TB resistente, incluso cuando el tratamiento se administra con apoyo y recursos considerables.

## 2. Coinfección VIH-TB: ¿una batalla perdida?

“La mortalidad en pacientes coinfectados es mucho mayor que en pacientes que sólo tienen TB. Aquí no hay tiempo que perder: los pacientes pueden morir en cuestión de semanas”.

**Dr. Eric Goemare, MSF, Suráfrica**

Las personas con VIH/sida, con un sistema inmunológico deprimido, son especialmente vulnerables a la TB. No sólo tienen más probabilidades de desarrollar la TB activa, sino que además la enfermedad avanza más rápidamente en pacientes seropositivos. La TB causa hasta la mitad de todas las muertes de personas con VIH.

Esta vulnerabilidad, inducida por sistemas inmunológicos debilitados, explica por qué la TB está teniendo un efecto devastador en poblaciones de África subsahariana con una elevada prevalencia de VIH.

En los últimos 15 años, en estos países se han triplicado los nuevos casos de TB.<sup>8</sup> En Lesoto, por ejemplo, donde MSF gestiona un proyecto de atención de VIH en una clínica de salud rural, de los 221 pacientes que iniciaron el tratamiento de TB en 2006, un 92% también estaban infectados con el VIH.

### Diagnóstico: casos desapercibidos

“Recuerdo a un joven que estaba muy enfermo. Tenía el VIH pero no le pude diagnosticar la TB. No tosía pero perdía peso muy rápidamente. Le hicimos las pruebas: tanto los análisis de esputo como los rayos X dieron negativo. Lo único que me hizo sospechar que quizá tenía TB es que tenía el abdomen hinchado y lleno de líquido. Quería empezar a tratarle, pero como las pruebas daban negativo, no pude hacerlo. Finalmente se fue a una gran ciudad y allí le hicieron el diagnóstico correcto. La falta de métodos de diagnóstico adecuados que funcionen en nuestro entorno hizo que se retrasase dos meses la administración del tratamiento”.

**Dr. Charles Ssonko, MSF, Zambia**

La gente infectada con TB y VIH a menudo presenta síntomas clínicos claros que con frecuencia los métodos de diagnóstico existentes no detectan.

Las técnicas más ampliamente utilizadas para el diagnóstico de la TB en los países en desarrollo simplemente consisten en examinar al microscopio muestras de esputo de pacientes sospechosos para determinar si contienen micobacterias de la TB. Este método, denominado **análisis al microscopio de frotis de esputo**, fue desarrollado hace más de un siglo.

Aunque relativamente rápido y fácil de implementar en entornos con recursos limitados, el método tiene importantes limitaciones. Detecta menos de la mitad de los casos de TB y,

por definición, no la puede identificar en el caso de niños o personas VIH-positivas que, o bien tienen dificultad para sacar suficiente cantidad de esputos de sus pulmones para analizar una muestra, o tienen pocas o ninguna micobacteria en sus esputos que sean detectables al microscopio.<sup>9</sup> Este método tampoco identifica ninguna forma de TB extrapulmonar.

La otra posibilidad es una radiografía de tórax. Pero en las personas VIH-positivas, los rayos X a menudo no muestran los cambios típicos en los pulmones asociados a la infección de TB. El resultado es que en muchos de estos pacientes, la enfermedad no se diagnostica y pasa totalmente desapercibida.

### **La necesidad de actuar con rapidez**

Por todo ello, necesitamos desesperadamente mejores técnicas de diagnóstico. Actualmente, la técnica conocida como **cultivo** y también como “patrón oro”, se considera la mejor alternativa al microscopio. El cultivo consiste en incubar una muestra de esputo en un medio o reactivo para ver si contiene micobacterias vivas de la TB. Los resultados son mucho más precisos que los del análisis al microscopio. Pero como las micobacterias son organismos que crecen muy despacio, se pueden tardar hasta ocho semanas en obtener los resultados del cultivo.

Un diagnóstico rápido de la TB es crucial no sólo para que los pacientes puedan iniciar el tratamiento lo antes posible, sino también para impedir la propagación de la enfermedad entre la comunidad.

Existen técnicas de cultivo más rápidas: una técnica, conocida como MGIT (*Mycobacterium Growth Indicator Tube* o tubo indicador de crecimiento micobacteriano), se basa en un cultivo líquido en lugar del cultivo habitual en medio sólido. Los métodos de cultivo líquido fueron aprobados por la OMS en 2007.<sup>10</sup> La técnica del MGIT, sin embargo, requiere personal muy cualificado, un suministro eléctrico constante y altos estándares de seguridad para proteger las muestras de la contaminación, cosas que simplemente no existen en muchos de los entornos más remotos en los que trabajamos. Conseguir el material necesario –nuevos tubos y reactivo líquido– también requiere una cadena de aprovisionamiento que no siempre puede asegurarse.

En un proyecto piloto en Kenia, donde hasta un 80% de los pacientes con TB están coinfectados con el VIH, MSF trabaja con otro medio de cultivo mejorado, denominado agar de capa delgada (ACD), que reduce el tiempo a 10 días y muestra una precisión similar a la conseguida con el MGIT. El método con ACD es más barato y requiere menos condiciones logísticas que la técnica del MGIT. Sin embargo, a pesar de que la combinación de estos factores hace del ACD un método potencialmente muy interesante para ampliar de forma sostenible el diagnóstico de la TB, todavía es una técnica compleja que debe realizarse en un laboratorio con personal adecuadamente formado y protegido.

### **Lo más cerca posible de los pacientes**

Muchas de las herramientas que existen hoy son excesivamente complejas. El uso de cultivos como la principal técnica de diagnóstico, aunque proporcionan resultados más precisos que los análisis al microscopio, todavía presenta serios inconvenientes en muchos de los entornos en los que trabajamos: el acceso a cultivos sigue siendo muy limitado, dado

que la gran mayoría de pacientes con TB (alrededor de un 85%) busca asistencia en clínicas y puestos de salud pequeños, que no pueden realizar pruebas o solamente el análisis de frotis de esputos al microscopio. Únicamente el 15% restante acude a estructuras de salud mejor equipadas, donde es posible efectuar diagnósticos de TB utilizando técnicas de cultivo.<sup>11</sup>

Por lo tanto, hay que mejorar los métodos diagnósticos actuales. Necesitamos pruebas que den mejores resultados, pero que también sean más rápidas, y que no requieran alta tecnología.

## **Tratamiento: dos enfermedades, un paciente**

El tratamiento de la TB es largo y complejo e implica la toma de una combinación de antibióticos que fueron desarrollados hace más de 35 años. Los largos cursos de tratamiento (de seis a ocho meses para la terapia a base de antibióticos) y los efectos secundarios de la medicación dificultan la adherencia de los pacientes al tratamiento hasta completarlo. Actualmente, la estrategia recomendada para mantener la adherencia es la DOTS, que consiste en que un profesional sanitario o un voluntario de la comunidad supervisen al paciente mientras toma su medicación. Aunque esto puede mejorar las tasas de curación, sigue siendo muy laborioso para el sanitario y somete a una intensa presión a los pacientes, que a veces tienen que viajar varios kilómetros cada día durante varios meses hasta el centro de salud para recibir el tratamiento.<sup>12</sup>

Tratar a los pacientes coinfectados con TB y VIH resulta incluso más difícil. Cuando se toman juntos los fármacos para las dos enfermedades, pueden producirse interacciones que pueden provocar un aumento de los efectos secundarios o reducir la eficacia del tratamiento. Por ejemplo, uno de los principales medicamentos para tratar la TB, la rifampicina, disminuye la eficacia de uno de los antirretrovirales más utilizados para tratar el sida, la nevirapina. Como resultado, se requiere un régimen de tratamiento más complicado. El paciente debe consumir muchos más comprimidos diarios que, cuando se toman juntos, pueden tener efectos tóxicos sobre todo para el hígado.

## **Integrar los tratamientos de VIH y TB**

“Los medicamentos para estas dos enfermedades interactúan. En programas integrados de VIH y TB, podemos controlar esta interacción más fácilmente y sabemos exactamente qué fármacos toman los pacientes, por lo que, si se da el caso, interrumpimos la medicación que sabemos que no les funciona”.

**Dr. Gilles Van Cutsem, MSF, Suráfrica**

Dado el elevado riesgo de coinfección en lugares donde se concentran grandes números de personas VIH-positivas, cada vez está más claro que deben integrarse los tratamientos de ambas enfermedades. Ello permitiría que los pacientes se beneficiasen de un diagnóstico temprano y se asegurase un seguimiento efectivo de los tratamientos combinados.

MSF ha trabajado en la creación de centros integrados, donde las personas afectadas puedan tratarse de las dos enfermedades. Esto es beneficioso tanto para el personal como

para los pacientes: a los pacientes se les asegura un diagnóstico más rápido de TB y VIH, y el personal puede monitorizar de forma efectiva la administración de los dos tratamientos al mismo tiempo.

Sin embargo, a pesar de que la OMS y otros han declarado abiertamente la importancia de implementar un enfoque integrado,<sup>13</sup> en la mayoría de sitios los programas de TB y VIH siguen llevándose a cabo de forma separada. En 2006, sólo se había reportado un 1% de personas con VIH/sida que también se hubieran hecho las pruebas de detección de la tuberculosis en todo el mundo.<sup>14</sup>

### **Vivir con dos enfermedades: coinfección VIH-TB**

“No es fácil tomar todos los medicamentos. Tomo dos comprimidos para la TB todos los días a las 6 de la mañana y luego, para el VIH, uno por la mañana y tres por la noche. Me duelen las piernas y tengo dolor de cabeza. A veces no quiero tomar la medicación, pero hago un esfuerzo”.

#### **Margaret, 40 años, Nigeria. Coinfectada con TB y VIH**

“Alison falleció a los seis meses de haber sido diagnosticada de las dos enfermedades. Ya estaba muy enferma para que la medicación pudiera ayudarle. Cuando murió, le sacaron cinco litros de líquido del pecho. Fue una forma terrible de morir. Pienso que si la hubieran diagnosticado antes y la hubieran llevado a la clínica para darle la medicación que necesitaba, hoy estaría viva. Alison era una buena persona, la echo mucho de menos. Ha dejado cuatro hijos”.

#### **Sarah habla de su hermana Alison, de 29 años, VIH-positiva que murió de TB en Zambia**

“Ahora estoy bien. Lo he pasado muy mal pero he sobrevivido. Cuando conozco a otros pacientes reacios a hacerse una prueba de TB o de VIH, siempre intento convencerles. Me pongo como ejemplo. Yo también estaba muy enfermo, pero ahora estoy fuerte como un roble. Me gustaría decir a otros pacientes coinfectados que la vida vale la pena vivirla, que deben intentar curarse. Sólo tenemos una vida, tenemos que aprovechar esta oportunidad y conseguir tratamiento. Sin él, mueres una muerte innecesaria”.

#### **Masautso, 37 años, promotor de salud comunitario, Zambia. Ayuda a detectar y a atender a pacientes de TB y VIH. Estaba coinfectado con TB y VIH.**

“Tenía diarrea, fiebre y los nódulos linfáticos muy hinchados. Pensé que ya me pasaría y no hice nada. Pero cada vez me sentía más débil. Sospeché que padecía TB pero no podía permitirme el tratamiento. Entonces oí hablar de la clínica de MSF, donde recibes tratamiento gratuito. El diagnóstico fue TB y empecé a medicarme. Al principio estaba mareada y sentía un hormigueo en los dedos. Cuando me dijeron que también era VIH-positiva, quedé destrozada. Ahora cada mes vengo a la clínica a por mis comprimidos. No quiero pensar en la muerte. Si tomo los comprimidos con cuidado puedo hacer cosas y ocuparme de mis hijos”.

#### **Lucy, 32 años, Myanmar. Toma antirretrovirales para el VIH y un mes antes de ser entrevistada había finalizado el tratamiento de TB.**

### 3. Tuberculosis resistente: una tendencia dominante

#### ¿Qué es la resistencia a los medicamentos y cómo se desarrolla?

Se dice que hay resistencia a los medicamentos cuando su eficacia contra un patógeno se reduce. En el caso de la TB, ésta se desarrolla a través de una mutación de genes en las bacterias. Aunque es un fenómeno natural, las bacterias resistentes sólo se multiplican en presencia del medicamento en cuestión.

También se pueden desarrollar resistencias si la exposición de las bacterias a los medicamentos es baja por dosis insuficientes o si la medicación no se toma durante el tiempo necesario. En todos estos casos, el tratamiento probablemente fracasará y la enfermedad resurgirá bajo una forma más resistente, es decir, las bacterias serán menos sensibles a los medicamentos y habrá menos compuestos capaces de combatirlas.

Pero la infección directa con cepas resistentes también es posible. La TB es una enfermedad transmitida por el aire y una persona puede contraer la forma resistente a los medicamentos directamente a través del contacto con otra persona enferma. El número de pacientes infectados de esta manera está creciendo con gran rapidez. Por ejemplo, en Tashkent, Uzbekistán, un 15% de nuevos casos de TB multirresistente a los medicamentos (MDR-TB) son casos primarios, es decir, que la cepa resistente se ha incorporado a partir de otra persona con MDR-TB.<sup>15</sup>

#### Diagnóstico: qué medicamentos funcionan y cuáles no

“Básicamente, con la TB resistente a los medicamentos, siempre que la buscas la encuentras. Cuando intentas combatirla, inevitablemente topas con el problema de la disponibilidad de métodos de diagnóstico y de tratamiento. Lo que también nos estamos encontrando es que cada vez más pacientes tienen TB resistente a los medicamentos o formas aún más resistentes de la enfermedad”.

**Dr. Juliet Melzer, MSF, Uzbekistán**

Muchos países en el mundo en desarrollo no son conscientes de la incidencia de la resistencia a los medicamentos entre su población afectada de TB. Un factor importante es la dificultad asociada al diagnóstico de las cepas resistentes.

Detectar la resistencia a los medicamentos significa averiguar no sólo si una persona tiene TB o no, sino que es igual de importante establecer a qué medicamentos han desarrollado resistencias sus cepas. Para cada paciente individual, habrá un patrón de resistencia distinto. Algunos programas de TB administran una combinación de medicamentos estándar a todos los pacientes con MDR-TB, pero para asegurar que un paciente recibe el mejor tratamiento posible, los médicos deben tener un perfil exacto de las resistencias específicas a medicamentos de esa persona.

Los métodos diagnósticos que permiten establecer qué medicamentos funcionarán contra el bacilo concreto de TB de un paciente, y cuáles no, se conocen como **pruebas de**

**sensibilidad a los medicamentos** o DST (*drug sensitivity testing*). Éstas consisten en cultivar una muestra de esputo para que crezcan las micobacterias de la TB, como se describe en el capítulo anterior, y éstas se exponen entonces a varios medicamentos para la TB. Tras un periodo de tiempo, las bacterias se reexaminan para ver qué medicamentos han hecho efecto. Si las micobacterias han seguido creciendo, podemos concluir que son resistentes. Si han sido eliminadas, podemos decir que son sensibles a los medicamentos y que todavía son efectivos.

Esto permitiría determinar los patrones de resistencia del paciente, pero el método presenta todos los problemas asociados al cultivo antes descritos: depende de las muestras de esputo, por lo que es poco útil en enfermos que no pueden producirlos o con TB extrapulmonar; es complejo, requiere un laboratorio bien equipado y personal cualificado, cosa que apenas se encuentra en los países en desarrollo y es inexistente en entornos remotos; los resultados pueden tardar de 8 a 12 semanas, demasiado tiempo para muchos pacientes que necesitan empezar el tratamiento de inmediato.

Técnicas más modernas, consistentes en analizar el ADN de las micobacterias, al menos evitan el problema del tiempo, al dar resultados en menos de 48 horas. Pero requieren un equipamiento muy sofisticado, lo que significa que todavía estamos muy lejos de un método de diagnóstico que pueda utilizarse lo más cerca posible de los pacientes, dondequiera que estén.

## **Tratamiento: una dura carga**

“Tengo terribles dolores de cabeza, mareos y pérdida de apetito. Ahora estoy mejor, pero hubo momentos en los que quería morirme, de tan bajo y deprimido como estaba. Quizá era la medicación o quizá la duración del tratamiento, pero me parecía demasiado”.

**Sarsenbai Menglibaev, paciente con MDR-TB, Uzbekistán**

Es de sobras conocido que el tratamiento de la TB resistente a los medicamentos es muy duro para los pacientes y presenta enormes dificultades para los programas de salud. La mayoría de los medicamentos de segunda línea utilizados para tratar la TB resistente son conocidos por su relativa ineficacia contra los bacilos, por lo que se hace necesario un largo curso de tratamiento de hasta dos años. Los pacientes deben recibir inyecciones diarias durante seis meses y tomar varios medicamentos distintos una o dos veces al día durante otros 18 meses. El tratamiento presenta numerosos efectos secundarios que requieren atención médica adicional.<sup>16</sup>

Un tratamiento tan intenso exige grandes esfuerzos por parte de los pacientes. Muchos tienen que dejar de trabajar para poder completarlo. Otros deben pasar por periodos de hospitalización y estar separados de sus familias, lo que puede causar problemas psicológicos y supone una importante pérdida de ingresos por el trabajo.

La toxicidad del tratamiento es quizá la característica más impactante del tratamiento de la TB resistente a los medicamentos (ver tabla de tratamientos de segunda línea para la

DR-TB). La gravedad de sus efectos secundarios se ha comparado con la de los de la quimioterapia para el cáncer, con la diferencia de que la medicación no se administra en ciclos, sino de forma continua durante dos años. Con una extensa lista de efectos secundarios habituales añadida a un tratamiento tan largo, no es de extrañar que muchos pacientes abandonen el tratamiento por considerarlo peor que la propia enfermedad.

“Explicamos a los pacientes que para tratar la MDR-TB hay que utilizar medicamentos que actúan como una bomba y que les limpian de una vez por todas. Esto es largo porque las bacterias de la TB pueden esconderse en cualquier parte del cuerpo y, si resurgen, son todavía más malignas. Pero a veces nada funciona. Inevitablemente hay gente que abandona el tratamiento. Es muy frustrante para nosotros”.

**Dr. Adrien Marteau, MSF, Georgia**

Los datos de los proyectos de MSF en Georgia, Armenia, Uzbekistán y Tailandia muestran una tasa de abandono del 18%. Ante estos desafíos, MSF ha intentado mejorar la situación introduciendo métodos ambulatorios de tratamiento, junto con apoyo psicológico y en algunos casos económico a los pacientes. Hemos aprendido que podemos ayudar a los pacientes a superar las barreras sociales y económicas para continuar el tratamiento.

Otras organizaciones médicas se enfrentan a dificultades parecidas. La proporción de pacientes curados que completan el tratamiento de MDR-TB sigue situándose por debajo del 50%, especialmente cuando están coinfectados con VIH y TB.<sup>17</sup> Sin embargo, se han reportado tasas de éxito del 66% en algunos programas.

Lo especialmente preocupante es que, incluso cuando se dispone del mejor tratamiento, algunos pacientes resistentes a los medicamentos desarrollarán nuevas resistencias. Datos de nuestro proyecto en Sujumi, Georgia, muestran que un 13% de los pacientes con MDR-TB desarrollaron la TB extremadamente resistente a los medicamentos (XDR-TB por sus siglas en inglés) a pesar de los esfuerzos de MSF por ofrecerles atención de calidad. De forma parecida, en Uzbekistán, el análisis de una cohorte de pacientes de MSF con MDR-TB reveló que un 6% de los pacientes desarrolló XDR-TB mientras estaba en tratamiento.<sup>18</sup>

### **Dificultades prácticas para ampliar el tratamiento**

Los programas de atención sanitaria también se enfrentan a dificultades logísticas. Muy frecuentemente, sólo hay un proveedor de medicamentos de segunda línea para tratar la TB resistente a los medicamentos. Esto puede significar que haya que esperar nuevos suministros de un medicamento con el peligro de quedarse sin stocks, cuando cualquier interrupción del tratamiento puede tener unas consecuencias desastrosas para los pacientes e incrementar todavía más las resistencias.

El coste total de tratar la TB resistente a los medicamentos es también muy elevado, comparado con tratar a un paciente con TB sensible a los mismos. Como el número de pacientes resistentes que están en tratamiento es todavía bastante bajo, las compañías farmacéuticas que producen medicamentos para la TB no tienen mucha demanda ni las

ventajas que supondría una producción a gran escala. Además, estos medicamentos son complicados de producir y utilizan materia prima cara.

Algunos programas de tratamiento tienen acceso a medicamentos de calidad asegurada a precios reducidos, a través de la iniciativa auspiciada por la OMS conocida como Comité Luz Verde. Para ellos, el coste medio de un tratamiento de dos años es de unos 2.000 dólares americanos.<sup>19</sup> Los medicamentos comprados fuera de esta iniciativa cuestan mucho más: en Camboya, por ejemplo, MSF ha pagado unos 7.300 dólares americanos por el tratamiento completo de un solo paciente.

En principio, se puede conseguir financiación a través del Fondo Mundial de lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria, pero hace falta que los países prioricen la expansión del tratamiento de la MDR-TB. Todo ello explica por qué hasta la fecha sólo se trata un 10% de los nuevos casos estimados de MDR-TB al año y que menos de un 2% reciba medicamentos de segunda línea para la TB, cuya calidad quede asegurada por los mecanismos de validación del Comité Luz Verde de la OMS.<sup>20</sup>

### **DR, PDR, MDR, XDR: las muchas caras de la TB resistente**

El término **TB resistente** (*drug-resistant TB* o **DR-TB**) se utiliza para describir las cepas de TB que muestran resistencias a uno o más de los medicamentos de primera línea más habituales.

Los pacientes infectados con cepas de TB resistentes a por lo menos dos de los antibióticos de primera línea más potentes utilizados para tratar la TB, a saber, la rifampicina y la isoniazida, se dice que sufren **TB multirresistente a los medicamentos** (*multidrug-resistant TB*, o **MDR-TB**).

Los pacientes con MDR-TB y que también muestran resistencias a los medicamentos de segunda línea, incluyendo por lo menos uno de la clase conocida como fluoroquinolonas y uno de los medicamentos inyectables, son diagnosticados de **TB extremadamente resistente a los medicamentos** (*extensively drug-resistant TB* o **XDR-TB**).

Todas la formas de resistencia a más de uno de los antibióticos de primera línea, que no sean ni MDR-TB ni XDR-TB, se definen como **TB polirresistente a los medicamentos** (*polydrug-resistant TB*, o **PDR-TB**).

Los pacientes pueden estar infectados con cepas con muchas combinaciones posibles de resistencias a distintos medicamentos. Aunque las clasifiquemos como DR-TB, PDR-TB, MDR-TB y XDR-TB, todas son la misma enfermedad, pero requieren medicaciones diferentes para su curación.

## **Tratamientos de segunda línea para la DR-TB**

A continuación se describen algunos de los efectos secundarios de los medicamentos de segunda línea utilizados para tratar la TB. No todos deberán ser tomados al mismo tiempo por los pacientes con DR-TB.

### **Ácido para-aminosalicílico**

Desarrollado en 1946.

Dos sobres de gránulos al día administrados con una bebida ácida.

El ácido para-aminosalicílico (PAS) es uno de los medicamentos que más odian los pacientes con MDR-TB. A muchos les provocan náuseas y vómitos tan severos, que pueden llegar a la anorexia. En algunos lugares se han producido huelgas de pacientes, en las que simplemente se niegan a tomar esta medicación.

### **Cicloserina**

Desarrollada en 1952.

De dos a tres cápsulas al día durante 24 meses como mínimo.

La cicloserina suele producir dolor de cabeza y mareos. En raras ocasiones puede llegar a causar cambios de personalidad y comportamientos agresivos, depresiones o incluso trastornos sicóticos (algunos pacientes dicen que oyen voces y tienen alucinaciones). Excepcionalmente, hay que interrumpir el tratamiento por temor a que el paciente intente suicidarse.

### **Kanamicina**

Desarrollada en 1952.

Una inyección intramuscular al día durante por lo menos seis meses.

Estas inyecciones suelen ser dolorosas, especialmente cuando el paciente, emaciado por su enfermedad, tiene poca masa muscular. Esto también aumenta la posibilidad de infecciones a causa de la inyección. A veces los pacientes pueden sufrir mareos y vértigo. Lo más alarmante es que la kanamicina puede provocar sordera irreversible.

### **Etionamida**

Desarrollada en 1956.

De dos a tres comprimidos al día durante todo el curso de tratamiento.

La etionamida es conocida por provocar náuseas, diarreas, vómitos, dolores de cabeza, así como infecciones bucales y en las encías. En combinación con PAS, los pacientes que la toman pueden sufrir hipotensión, lo que a su vez les provoca sentimientos de aletargamiento, fatiga y debilidad. El medicamento también provoca brotes sicóticos ocasionales.

### **Capreomicina**

Desarrollada en 1963.

Una inyección al día por lo menos durante seis meses.

La capreomicina es una alternativa a la kanamicina que se administra en dolorosas inyecciones diarias. Puede producir potenciales reacciones alérgicas que, a su vez, también pueden llevar a una pérdida de audición resultante en sordera parcial o total.

### **Testimonio: “Si quieres vivir, tienes que terminar todo el tratamiento”**

La región del Cáucaso tiene una de las tasas de MDR-TB más altas del mundo, según el informe de vigilancia de las resistencias medicamentosas de 2008 de la OMS. En septiembre de 2005, MSF y el Ministerio de Salud armenio pusieron en marcha un programa de tratamiento de la TB resistente (DR-TB), el primero y único en la capital, Ereván.

N.L. fue el primer paciente en completar el tratamiento, que duró casi dos años.

"Al principio, no podía imaginar lo difícil que iba a ser", afirma N.L. "Sólo quería que me trataran y volver a casa con mi familia. Pero fue un proceso muy largo y muy lento".

N.L. había estado recibiendo tratamiento de la TB de forma intermitente desde que tenía casi 15 años. Tras años de intentos fallidos de cumplir con un régimen de tratamiento estricto y difícil, los bacilos de la TB en su sistema gradualmente fueron desarrollando resistencias a los medicamentos. Temiendo infectar a su esposa y a su hijo, N.L. se fue de casa. Y debido al terrible estigma asociado a la TB, no dijo nada a sus vecinos de su enfermedad. Mientras tanto, su estado fue de mal en peor.

Aún así, N.L. fue uno de los afortunados que pudieron empezar el tratamiento a través del programa de MSF en octubre de 2005.

El tratamiento en la unidad especial de DR-TB consiste en tomar una combinación de hasta 20 comprimidos cada día, acompañados por una dolorosa inyección por la mañana durante seis meses.

"Cuando llevaba tres meses de tratamiento en el hospital, empecé a tener efectos secundarios", explica N.L. "Me sentía débil, mareado, fatigado, tenía náuseas, cambios de humor y falta de aliento. Era tan insoportable que, sólo con ver los medicamentos, me daban ganas de vomitar".

Le quedaban casi 20 meses de tratamiento, y N.L. ya vivía una agonía constante. Su lucha diaria empezó a empañar cualquier beneficio que pudiera aportarle el tratamiento.

"El principal visitante de N.L. era su hijo, que le ayudó mucho a soportar la sensación de aislamiento en el hospital", cuenta un trabajador de MSF. "Nuestro equipo –trabajadores sociales, psicólogos, médicos y enfermeros– también le animaba de diferentes maneras siempre que era posible."

Tras siete meses en el hospital, sus frotis de esputo finalmente dieron negativo. Ya no se detectaban bacilos de la TB en su cuerpo y N.L. fue dado de alta del hospital. Todavía no estaba curado, pero ahora podía ir a casa, estar con su familia y continuar el tratamiento de forma ambulatoria en la clínica de Ereván. Sin embargo, aquí no acaba la historia: N. L. empezó el tratamiento ambulatorio con gran dificultad.

"Me alegraba salir del hospital y reunirme con mi familia. Pero además de los efectos

secundarios, ir a la clínica cada día durante muchos meses más a lo largo del caluroso verano y el duro invierno no fue fácil. Pensé que nunca podría conseguirlo".

Con la ayuda del hijo de N.L., MSF siguió animándolo y recalcándole la importancia de la adherencia al tratamiento. El equipo de MSF también le ofreció apoyo social. Le proporcionaron paquetes de comida para asegurar una dieta equilibrada, ayuda económica para el transporte diario a la clínica, leña para los meses más fríos del invierno y asesoramiento psicológico cuando era necesario.

Tras meses de agotadores esfuerzos por ambas partes, N.L. comenzó a creer en la eficacia y los beneficios del tratamiento. Su actitud cambió con el tiempo.

"Tenía muchas ganas de terminar el tratamiento y seguí tomando la medicación regularmente. Si quieres vivir, tienes que terminar todo el régimen de tratamiento".

Hasta el final de su tratamiento, N.L. fue cada día a la clínica y nunca se saltó una dosis.

En Armenia, donde los recursos de atención sanitaria siguen siendo de los más limitados de toda la antigua Unión Soviética, MSF cubre por completo los costes del tratamiento. Sólo los medicamentos de segunda línea para el tratamiento de la DR-TB cuestan más de 9.000 euros por paciente.

Hasta el momento, en los programas de MSF en Ereván, hay registrados 160 pacientes con TB polirresistente, multirresistente o extremadamente resistente a los medicamentos. 20 pacientes han completado con éxito el tratamiento, 11 han fallecido y 21 lo han abandonado. El resto todavía lo está siguiendo.

## 4. ‘La tormenta perfecta’: cuando la TB resistente choca con la coinfección VIH-TB

“Tratar la MDR-TB y el VIH simultáneamente es muy frustrante por las interacciones de medicamentos y los posibles efectos secundarios graves, sin contar la cantidad de comprimidos que los pacientes tienen que tomar cada día. Con los medios que hoy tenemos, estamos luchando una batalla perdida en lugares donde hay muchos casos de VIH/sida. El riesgo de que la MDR-TB se propague como el fuego es una posibilidad aterradora pero muy probable”.

**Dra. Liesbet Ohler, MSF, Kenia**

Cuando aparece la TB resistente a los medicamentos en poblaciones vulnerables también infectadas con el VIH, se crean los elementos de una “tormenta perfecta”. Los resultados son catastróficos. El mundo despertó a esta amenaza en 2006, cuando un hospital en KwaZulu-Natal, Suráfrica, reportó que de 53 pacientes, 52 coinfectados con VIH y TB extremadamente resistente a los medicamentos habían muerto antes de poder confirmar su diagnóstico e iniciar el tratamiento.<sup>21</sup>

MSF se encontró con los primeros casos de TB resistente a los medicamentos en Europa del este y en la antigua Unión Soviética, donde surgió el problema de la MDR-TB y ya existía una infraestructura médica para tratar la TB.

Sin embargo, con la propagación de la TB en poblaciones VIH-positivas cada vez mayores en África subsahariana, el panorama actual es totalmente distinto. En estos países, las infraestructuras de salud ya desbordadas con el VIH (por ejemplo, se estima que en Suráfrica hay 5,5 millones de personas VIH-positivas),<sup>22</sup> sin contar otras enfermedades, están mal equipadas para hacer frente a esta situación.

### **Aislamiento de pacientes: una estrategia contraproducente**

Algunos países, como Suráfrica, han adoptado como estrategia nacional aislar de la comunidad a los pacientes con TB resistente a los medicamentos. Los pacientes diagnosticados son ingresados en centros regionales de tratamiento especializados durante por lo menos seis meses, generalmente en salas destinadas a tal fin. El principal argumento es reducir la transmisión comunitaria mediante el aislamiento de estos pacientes. Sin embargo, no está probado que una hospitalización prolongada mejore la adherencia al tratamiento ni impida la transmisión, incluso existen indicios de todo lo contrario. Además, esta política plantea difíciles cuestiones éticas. Son varias las razones por las que el aislamiento no puede seguir siendo la norma para todos los pacientes.

En primer lugar, los servicios de salud con pocos recursos y sobrecargados de pacientes no disponen de las instalaciones necesarias, con lo que muchos pacientes quedan esperando y sin recibir tratamiento.

En segundo lugar, ahora se sabe que los pacientes confinados en estructuras de salud no hacen más que contagiar la enfermedad a los demás pacientes y al personal sanitario,

incluso cuando reciben tratamiento de segunda línea.<sup>23</sup>

Pero la razón de peso para no seguir esta política selectiva de hospitalización es que muchos pacientes no pueden aguantar el aislamiento en centros especializados apartados. Pueden perder su trabajo y sus fuentes de ingresos, y estar separados de sus redes de apoyo habituales les hace el tratamiento insostenible. Todo ello puede llevar a que muchos pacientes abandonen los centros, con graves consecuencias para sí mismos y riesgo de contagio para la comunidad. Además, el aislamiento puede disuadir a la gente de ser diagnosticada y crear un efecto de epidemia sumergida, que no haría más que aumentar la transmisión comunitaria.<sup>24</sup>

### **En la comunidad: proyectos piloto de atención integrada**

Por estas razones, en Khayelitsha, un municipio surafricano en las afueras de Ciudad del Cabo, MSF y las autoridades de salud locales han estado desarrollando un enfoque comunitario para tratar a pacientes infectados con TB resistente a los medicamentos, la mayoría de los cuales también son VIH-positivos.

Este modelo de atención conlleva sus propios retos, como formar al personal local, fomentar la adherencia al tratamiento de los pacientes a través de grupos de apoyo, adaptar las casas de los enfermos para reducir los riesgos de transmisión a sus familias, localizar rápidamente a los pacientes que abandonan el tratamiento, y aumentar la conciencia sobre la enfermedad: cómo se puede tratar y controlar su propagación.

A través de este modelo de atención se espera que más pacientes sean diagnosticados y tratados con éxito si se les apoya para que sigan el tratamiento en sus casas y comunidades. Además, si se aumenta la capacidad de tratamiento de la TB a nivel de atención primaria, más pacientes tendrán acceso a la asistencia que necesitan.

#### **Entrevista a la Dra. Cheryl McDermid, responsable del proyecto piloto de TB resistente a los medicamentos (DR-TB) de MSF en Khayelitsha, Suráfrica**

Cuando un paciente es diagnosticado de TB, le ofrecemos asesoramiento para que entienda la enfermedad. Educamos a los pacientes sobre la TB, les hacemos tomar conciencia de que pueden curarse y les explicamos cómo pueden impedir la transmisión de la enfermedad a otros. Un asesor de MSF y un educador proporcionan este apoyo. Ambos son antiguos pacientes de DR-TB y pueden asesorar a los afectados en base a su propia experiencia.

Si es posible, organizamos una segunda sesión de asesoramiento en el domicilio del paciente, junto con los miembros de su familia. De nuevo, les explicamos la enfermedad, su transmisión y tratamiento, y cómo reducir el riesgo de contagio en casa. A veces hay que habilitar un espacio separado donde duerma el paciente o instalar una ventana. Irónicamente, las casas de chapa de zinc de Khayelitsha suelen tener una ventilación adecuada por las muchas rendijas de estas pobres construcciones.

A todos los pacientes se les invita a participar en los grupos de apoyo que se reúnen cada semana. Estos grupos son excelentes para animar a los pacientes que inician el

tratamiento: pueden conocer a personas que llevan mucho más tiempo medicándose y ven cómo otros consiguen sobrellevarlo.

Un asesor de MSF visita a los pacientes en el hospital por lo menos una vez cada quince días. Estas visitas atenúan el sentimiento de abandono y de olvido, y el asesor actúa como vínculo entre los pacientes y las familias.

La mayoría de pacientes con DR-TB no necesitan una atención hospitalaria compleja. Para ofrecer una alternativa en caso necesario, estamos instalando una pequeña estructura hospitalaria con 12 camas que ofrecerá consultas externas y permitirá tratar a pacientes ingresados durante varias semanas en un entorno más próximo a su familia y amigos. Para los pacientes a quienes ya no quedan opciones de tratamiento, esta estructura les dará la opción de recibir cuidados paliativos y pasar lo que les queda de vida cerca de sus seres queridos.

Nuestro enfoque tiene por objetivo permitir a los pacientes quedarse en sus casas o permanecer cerca de ellas y, en la medida de lo posible, llevar una vida normal y autónoma.

*De las casi 6.000 personas diagnosticadas de TB en Khayelitsha en 2008, hasta la fecha se han detectado 196 con DR-TB. Un 74% de los pacientes con DR-TB también estaban infectados con el VIH.*

# Conclusiones y recomendaciones

## 1 - MSF pide un mayor acceso a tratamiento

Se requiere un enorme esfuerzo para asegurar que más pacientes tengan acceso a un tratamiento adecuado. Esto significa:

### 1.1 Potenciar el acceso a mejores métodos de diagnóstico

Hasta que se desarrolle una nueva prueba de la TB fácil de usar y adaptada al punto donde se dispensa la asistencia, no existe otra alternativa que potenciar el acceso a los métodos de diagnóstico disponibles. Hay que crear instalaciones adicionales para cultivos siempre que sea posible. También se requerirán importantes esfuerzos nacionales e internacionales para mejorar la capacidad de los laboratorios, si se quiere aplicar con éxito la recomendación de la OMS de examinar a todos los pacientes en riesgo de tener DR-TB.

Las tasas de MDR-TB en muchas zonas del mundo son lo bastante altas para justificar que todos los nuevos pacientes con TB se hagan las pruebas de sensibilidad a los medicamentos. Las personas con VIH deberían hacerse las pruebas cuando inician el tratamiento de la TB, para evitar en la medida de lo posible la mortalidad por DR-TB no detectada. Las pruebas rápidas de sensibilidad a los medicamentos deben utilizarse siempre que sea viable para el examen inicial de la DR-TB.<sup>25</sup>

### 1.2 Priorizar la TB y ampliar los programas de tratamiento de la DR-TB

La ampliación actual de los programas de tratamiento de la TB es demasiado lenta para conseguir el objetivo global de tratar a 1,6 millones de pacientes con DR-TB y XDR-TB para el año 2015.<sup>26</sup> Es más, esta meta global ni siquiera incluye los nuevos casos de MDR-TB: con más de un millón de personas que ya la tienen hoy y 490.000 casos más cada año, son muchas más personas las que necesitarán tratamiento. La meta de ampliar el tratamiento es poco realista con las herramientas de las que disponemos en la actualidad. Se necesitan mayores esfuerzos para acelerar el proceso.

Al igual que el control del tabaco, la MDR-TB requiere una respuesta internacional. Un acuerdo global sobre TB con un foco específico en el control y tratamiento de la MDR-TB podría fortalecer el papel de la OMS en países que no están en vías de controlar la epidemia de MDR-TB. También atraería la atención de responsables de políticas de salud hacia el problema.

Se necesitan nuevos modelos de tratamiento, incluyendo el seguimiento de pacientes a nivel comunitario, en especial en contextos con una elevada carga de MDR-TB y VIH. El actual modelo hospitalario centralizado no será reproducible en muchos sistemas de salud.

### 1.3 Eliminar las barreras de suministro de medicamentos de segunda línea

Para reducir el coste y mejorar el suministro de los medicamentos de segunda línea, es necesario identificar más de un productor de calidad asegurada para cada uno de los fármacos necesarios en un régimen de segunda línea. Una ampliación global del tratamiento de la MDR-TB debería aumentar lo bastante la demanda de medicamentos

específicos para atraer a más productores y reducir los precios gracias a las economías de escala y a la competencia.

Se requiere el liderazgo de la OMS para asegurar que los medicamentos que recomienda para el tratamiento de segunda y tercera línea siguen dispensándose en los programas de MDR-TB, incluso cuando no exista ninguna normativa relativa al tratamiento de la TB.

#### **1.4 Integrar la atención de TB y VIH**

El tratamiento de la TB se está quedando rezagado allí donde más se necesita: África. Las pruebas sistemáticas y la atención de VIH deben ponerse al alcance de las personas con TB, y todos los pacientes VIH-positivos deben ser examinados y tener acceso a diagnóstico temprano y tratamiento de la TB.

## **2 - MSF pide que se retome la investigación de TB y un nuevo marco para la innovación y el acceso**

Muchos de los obstáculos a los que nos enfrentamos para tratar y detectar la TB hoy en día se deben a la inadecuación de las herramientas disponibles.

No se está haciendo lo suficiente. A pesar de la presencia de nuevos actores e iniciativas en el campo de la investigación diagnóstica de la TB, el trabajo actual de investigación y desarrollo (I+D) es insuficiente para proporcionar pruebas diagnósticas que respondan a las necesidades médicas más urgentes. Necesitamos pruebas más precisas que los cultivos o los análisis al microscopio, que den resultados rápidos y que sean lo bastante sencillas para utilizarlas en entornos remotos.

Aunque la situación ha mejorado notablemente en la última década, hay relativamente pocos medicamentos para la TB en fase de desarrollo: unos 40 compuestos hoy en día a nivel global.<sup>27</sup> Pueden parecer bastantes, pero si los comparamos con los 171 medicamentos para el dolor<sup>28</sup> y los 371 para enfermedades cardiovasculares<sup>29</sup> que están en fase de desarrollo clínico sólo por parte de compañías farmacéuticas americanas, la magnitud del olvido al que se ha relegado la investigación y el desarrollo de la TB se hace evidente.

Además, teniendo en cuenta las tasas de bajas, esto es mucho menos de lo que se necesita. Como media, sólo un compuesto de cada 20 consigue superar todas las fases de desarrollo, mientras los 19 restantes se abandonan.<sup>30</sup>

Se ha avanzado en la investigación de una vacuna contra la TB y hoy algunas vacunas candidatas se encuentran en fase de desarrollo. Sin embargo, todas se encuentran en las primeras fases y los ensayos clínicos no se completarán antes de los próximos siete u ocho años. Además, una vez que las vacunas hayan sido probadas una por una, se requerirá más investigación clínica para identificar la combinación más efectiva de primeras dosis y recordatorios. Por consiguiente, aún tardaremos años en tener una vacuna eficaz contra la TB y se necesitará financiación constante para conseguirla.

Necesitamos un empuje masivo para conseguir nuevas herramientas para la TB. Esto significa:

## **2.1 Nuevas herramientas adecuadas a las necesidades**

Actualmente coexisten muchas agendas distintas de investigación y las necesidades más urgentes no son las que atraen más inversiones. Para los diagnósticos, por ejemplo, hay que priorizar los casos más difíciles de detectar y que suelen pasar desapercibidos. Necesitamos métodos que funcionen en niños, en pacientes VIH-positivos, para todas las formas de TB activa y que puedan determinar la resistencia a los medicamentos. Esto podría significar la utilización de muestras que no sean esputos, que resultan problemáticos para muchos pacientes.

## **2.2 Tener en cuenta el nivel periférico**

Quienes desarrollan diagnósticos deben centrarse en crear herramientas que puedan utilizarse lo más cerca posible de la cama del paciente. Esto permitiría diagnosticar a enfermos en los lugares donde se encuentra la mayoría de casos, asegurando así que recibieran el tratamiento adecuado y evitando la propagación de la enfermedad.

## **2.3 Aumentar los ensayos clínicos**

Se requieren más ensayos clínicos para validar pruebas y nuevos medicamentos. Sin embargo, en todo el mundo sólo se gastan 20 millones de dólares americanos al año en ensayos clínicos de medicamentos para la TB, en comparación con los 300 millones de dólares americanos destinados a medicamentos para el VIH sólo en EEUU.<sup>31</sup> Para conseguir más ensayos clínicos, hay que destinar fondos de inmediato y priorizar la capacitación de los países endémicos para que puedan realizar ensayos *in situ*, lo cual requiere un gran esfuerzo de coordinación.

## **2.4 Potenciar los ensayos de medicamentos para la MDR-TB**

Las mejoras en el tratamiento de la MDR-TB son urgentes, no sólo por la desesperada situación actual respecto al tratamiento de la MDR-TB, sino porque aún estamos muy lejos de contar con un nuevo régimen de primera línea para la TB que también sea indicado para la TB resistente a los medicamentos. Los nuevos medicamentos desarrollados para la TB deberían ser sometidos a ensayos en pacientes con MDR-TB. Harán falta toda una serie de ensayos para identificar los mejores regímenes e integrar cualquier nuevo compuesto al tratamiento de la MDR-TB. Se ha puesto en marcha una nueva iniciativa, la Research Excellence to Stop TB Resistance (RESIST-TB) para abordar este vacío, pero carece de los fondos necesarios. Esto debe cambiar.

## **2.5 Asegurar el acceso al conocimiento**

Hay que fomentar la cooperación entre diferentes proyectos de investigación y facilitar el acceso al conocimiento y la investigación de otros. Por ejemplo, a través de las prometedoras iniciativas *open source*.

## **2.6 Invertir más dinero ahora**

La TB afecta predominantemente a los países en desarrollo. Como resultado, la investigación de la TB ha sido relegada al olvido por la falta de incentivos de mercado para que las compañías farmacéuticas inviertan en este área. Se trata de un déficit de enormes proporciones. Los fondos necesarios se estiman en unos 2.000 millones de dólares americanos,<sup>32</sup> cuando hoy apenas se gastan 400. Las aportaciones de los países europeos

son especialmente pobres.<sup>33</sup>

## **2.7 Apoyar mecanismos alternativos para financiar la I+D de productos accesibles**

El sistema actual para estimular y premiar la investigación y desarrollo (I+D) de medicamentos, diagnósticos y vacunas depende primordialmente de los elevados precios que pueden asegurar los productos farmacéuticos desarrollados, sobre todo a través de la concesión de monopolios y otros derechos de propiedad intelectual.

No es ningún secreto que el sistema no funciona. Deben explorarse mecanismos que estimulen la I+D en el campo de las enfermedades olvidadas y aseguren que cualquier producto desarrollado sigue siendo asequible y accesible para quienes lo necesitan.

Necesitamos combinar una mayor financiación y más sostenible de partida, a través de subvenciones a investigadores y académicos, y de fondos que estimulen la investigación como los premios en metálico.

### **2.7.1 Promover un premio en metálico para una prueba diagnóstica de la TB**

Los premios en metálico (*prize funds*), que separan el coste de la investigación del precio del producto acabado, hacen que puedan fijarse precios más asequibles para cualquier medicamento o prueba diagnóstica desarrollados para países en desarrollo. También permiten a los financiadores dirigir la investigación hacia áreas prioritarias, determinando previamente qué innovación médica merece ser recompensada.

En abril de 2008, en una mesa redonda de expertos convocada por MSF, investigadores de TB, economistas y activistas mostraron un interés considerable en la propuesta de un premio que estimulara el desarrollo de un test de TB de fácil uso en el punto de asistencia.

Los gobiernos de Barbados y Bolivia posteriormente hicieron una propuesta a la OMS para estudiar varios premios, entre ellos, uno para el desarrollo de pruebas diagnósticas de la TB rápidas y de bajo coste.

### **2.7.2 Crear fondos de patentes**

La idea de un fondo de patentes es que los distintos titulares de patentes, como compañías, universidades e institutos de investigación, pongan sus patentes y otras propiedades intelectuales relevantes a disposición de otros de forma voluntaria a través de dicho fondo. Éste actúa como un centro único de patentes y permite que otras compañías e investigadores accedan a ellas, a cambio de un pago de royalties justo a sus titulares.

UNITAID actualmente está creando un fondo de patentes de medicamentos. De entrada estará centrado en el VIH con el objetivo de potenciar el acceso a nuevos medicamentos antirretrovirales en países en desarrollo y estimular la innovación de continuidad como el desarrollo de dosis fijas combinadas o formulaciones pediátricas. Una vez establecido, el fondo de patentes podría ampliarse a la TB. Las compañías deberían colaborar con UNITAID con vistas a aportar sus patentes de forma voluntaria.

## Glosario de términos

**Abandono.** Interrupción del tratamiento durante más de dos meses. Por lo general, los casos de abandono que retoman el tratamiento volverán a iniciarlo desde el principio, pero el régimen utilizado será más potente, empezando ya con cinco medicamentos en lugar de cuatro, dado que el paciente puede haber desarrollado resistencias en virtud del abandono.

**Adherencia.** Un paciente se adhiere plenamente al tratamiento si toma las dosis correctas de los medicamentos que necesita, cuando toca y durante el transcurso de todo el tratamiento, si no se salta ninguna dosis, si acude a todas las visitas de seguimiento y si se siente responsable de su proceso. En el caso de la TB, un paciente de cada dos tendrá dificultades en seguir el tratamiento. Una pobre adherencia puede acarrear un fallo terapéutico, el desarrollo de resistencias a los medicamentos y aumentar el riesgo de transmitir la enfermedad a terceros.

**ACD.** Agar de capa delgada. Un medio de cultivo sólido utilizado para facilitar el crecimiento rápido del *Mycobacterium tuberculosis*. Este método es más barato y más fácil de usar que el MGIT y, por lo tanto, una técnica prometedora para entornos remotos.

**ADN.** Ácido desoxirribonucleico. Molécula que codifica la información genética que determina el desarrollo y funcionamiento de los organismos vivos y algunos virus.

**Cultivo.** El cultivo es un método de laboratorio para multiplicar las bacterias a fin de evaluar su presencia en una muestra del paciente. Esto se hace dejando que las bacterias crezcan en un medio de cultivo predeterminado bajo condiciones de laboratorio controladas, fuera del entorno natural donde suelen crecer (en el caso de la TB, el cuerpo humano).

**DOT.** *Directly-Observed Treatment* (tratamiento de observación directa). Contrario a lo que sería un tratamiento autoadministrado, el DOT implica que el paciente toma la medicación delante de un profesional sanitario o promotor de salud, a fin de asegurar que sigue el largo régimen y toma toda la medicación.

**DOTS.** *Directly-Observed Treatment Short-course* (tratamiento de observación directa a corto plazo) es la estrategia recomendada por la OMS para detectar y tratar la TB. Ésta combina cinco elementos: compromiso político, acceso a servicios de microscopio para diagnóstico de la TB, suministros de medicamentos fiables, sistemas de vigilancia y seguimiento, y uso de regímenes altamente eficaces mediante una observación directa del tratamiento.

**Medicamentos de primera línea.** Los medicamentos utilizados como primer recurso para tratar una enfermedad. En el caso de la TB, los siguientes cinco son los más utilizados: isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y estreptomina. Estos medicamentos son muy efectivos para la TB sensible a los medicamentos y los pacientes generalmente los toleran bien.

**Medicamentos de segunda línea.** Se utilizan cuando los medicamentos de primera línea ya no resultan efectivos. Son menos potentes contra el *Mycobacterium tuberculosis* y tienen muchos más efectos secundarios que los de primera línea.

**Medio de cultivo.** Un líquido o sustancia sólida con una composición que apoye el crecimiento de microorganismos o células fuera del entorno natural en el generalmente crecen.

**Mecanismos ‘push’ y ‘pull’.** Los “mecanismos *push*” de financiación son aquellos que invierten inicialmente en investigación para estimular el desarrollo de nuevos productos. Los “programas *push*” proporcionan fondos directos, por ejemplo, a través de subvenciones a universidades o

laboratorios gubernamentales. En cambio, los “mecanismos *pull*” son dispositivos económicos diseñados para crear o afianzar un mercado, mejorando así la posibilidad de retorno de las inversiones financieras y haciéndolas más atractivas.

**MGIT.** *Mycobacterium Growth Indicator Tube* (tubo indicador de crecimiento de la micobacteria). Técnica de diagnóstico que contiene un medio líquido que desprende fluorescencia cuando las micobacterias crecen. La fluorescencia se detecta a través de una máquina. La gran ventaja de esta técnica es que el resultado puede obtenerse en un tiempo muy corto (8-10 días en relación a las 4-6 semanas para el medio de cultivo convencional). Pero el MGIT también requiere un laboratorio equipado, suministro eléctrico constante y personal cualificado.

**Micobacterias.** Tipo de bacteria del género *Mycobacterium* que causa enfermedades como la TB y la lepra.

**Microscopio.** El análisis de esputos al microscopio es actualmente la técnica más utilizada para diagnosticar la TB. Se toman de dos a tres muestras de esputos del paciente, se manchan y más tarde se observan al microscopio. Si los bacilos de la TB están presentes, aparecen en forma de pequeñas varillas rojas, mientras que el resto de la muestra es azul.

***Mycobacterium tuberculosis* o *M. tuberculosis*.** Especie bacteriana patogénica del género *Mycobacterium* y agente causante de la mayoría de casos de TB. Fue descubierta en 1882 por Robert Koch.

**Patógeno.** Cualquier agente causante de enfermedad (por ejemplo, virus, bacterias, hongos).

**Periferia o nivel periférico.** En la organización de los sistemas de salud, la periferia representa el primer punto de contacto de una persona enferma con los servicios de salud. En países con ingresos medios y bajos, las estructuras de salud periféricas a menudo están situadas en zonas rurales remotas.

**Prueba de sensibilidad a los medicamentos.** *Drug sensitivity testing* o DST, también conocida como antibiograma. Es una técnica para determinar los medicamentos que funcionan y los que no. Se hace exponiendo los bacilos de la TB a un medio de cultivo enriquecido por el antibiótico: si la bacteria puede crecer, el antibiótico no es efectivo y las bacterias son resistentes al medicamento. Si no hay crecimiento, el antibiótico prueba ser efectivo y las bacterias son sensibles o susceptibles al medicamento.

**Prueba en el punto de asistencia.** Significa que el diagnóstico se hace lo más cerca posible del punto donde el paciente recibe asistencia. Con esto se pretende que las pruebas resulten las más cómodas posibles para el paciente, dándole además los resultados de forma inmediata, lo que puede traducirse en un rápido inicio del tratamiento.

**Reactivo.** Agente químico utilizado para producir reacciones químicas. Los reactivos se utilizan en los laboratorios médicos para obtener reacciones confirmen o descarten un diagnóstico.

**Resistencia a los medicamentos.** Cuando un medicamento utilizado para tratar la TB no es efectivo contra un cepa de *Mycobacterium tuberculosis*, se considera que las bacterias son resistentes al medicamento (al contrario de lo que ocurre con la TB susceptible o sensible a los medicamentos).

**TB activa.** Una forma de TB caracterizada por el crecimiento activo y la multiplicación de bacterias en la(s) parte(s) infectada(s) del organismo, lo que lleva a la destrucción de los tejidos y

órganos afectados. Contrariamente a la TB latente, la forma activa requiere tratamiento inmediato.

**TB con frotis positivo o negativo.** Hablamos de TB con frotis positivo cuando en el examen al microscopio se identifica el *Mycobacterium tuberculosis* en la muestra de esputo del paciente. Por el contrario, hablamos de TB con frotis de esputo negativo cuando en el esputo de los pacientes no se identifican bacterias.

**TB extrapulmonar.** Forma de TB en la que las bacterias infectan otras partes del organismo, por ejemplo, los nódulos linfáticos, los huesos, el sistema nervioso central y los sistemas cardiovascular y gastrointestinal.

**TB latente.** Forma caracterizada por la presencia en el organismo de bacterias de TB que no están creciendo de forma activa ni multiplicándose. Esta forma de la enfermedad no es contagiosa. Al diferencia de la TB activa, la TB latente no requiere tratamiento la mayoría de las veces.

**TB pulmonar.** Forma de TB en la que el *Mycobacterium tuberculosis* infectan los pulmones.

**TB sensible a los medicamentos.** Se dice que las bacterias son sensibles a un medicamento cuando éste es efectivo y mata o detiene la multiplicación de las bacterias y, por lo tanto, pueden curar la infección.

**Terapia combinada.** Administración simultánea de dos o más medicamentos.

**Tratamiento ambulatorio.** El tratamiento es administrado por un cuidador o profesional de la salud y bajo su directa supervisión (ver DOT), pero sin hospitalizar al paciente. Los pacientes que viven cerca de un centro de salud irán al centro cada día para recoger su medicación. Los que viven lejos recibirán la visita de un promotor de salud comunitario que suministrará el tratamiento en el propio domicilio del paciente.

**Tratamiento completo.** Tipo de resultado utilizado para determinar el éxito (o falta de éxito) del tratamiento de los pacientes individuales. La finalización del tratamiento se aplica a los pacientes que se han sometido a todo un curso de tratamiento, pero cuya curación no está confirmada debido a que la ausencia de micobacterias de la TB en los esputos del paciente no se ha verificado correctamente o porque el paciente no ha podido producirlos. Esta definición también puede utilizarse para pacientes que inicialmente se registraron como frotis negativo, ya que unas muestras de esputo negativas no confirman una respuesta específica al tratamiento.

## Notas:

---

<sup>1</sup> WHO. Global Tuberculosis Control 2008 - Surveillance, Planning, Financing. Geneva: World Health Organization, 2008. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2008/pdf/fullreport.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf)

<sup>2</sup> WHO. Tuberculosis Fact Sheet. Geneva: World Health Organization, 2007; WHO. Global Tuberculosis Control 2008 - Surveillance, Planning, Financing. Geneva: World Health Organization, 2008. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2008/pdf/fullreport.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf)

<sup>3</sup> Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, De Cock KM. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: Opportunities, Challenges, and Change in the Era of Antiretroviral Treatment. Lancet 2006; 367(9514):926-37.

<sup>4</sup> WHO. Global Tuberculosis Control 2008 - Surveillance, Planning, Financing. Geneva: World Health Organization, 2008. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2008/pdf/fullreport.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf); Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The Growing Burden of Tuberculosis: Global Trends and Interactions with the HIV Epidemic. Arch Intern Med 2003;163(9):1009-21.

- 
- <sup>5</sup> Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The Growing Burden of Tuberculosis: Global Trends and Interactions with the HIV Epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1009-21.
- <sup>6</sup> WHO/IUATLD. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World. Report no.4. Geneva: World Health Organization and International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, 2008. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/2008/drs\\_report4\\_26feb08.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf)
- <sup>7</sup> Keshavjee S, Seung K.?. Stemming the Tide of Multi-Drug Resistant Tuberculosis: Major Barriers to addressing the Growing Epidemic. Harvard Medical School, Partners in Health, Francois-Xavier Bagnoud Center for Health and Human Rights, Brigham and Women's hospital, 2008. Available at: [http://www.iom.edu/Object.File/Master/60/204/IOM\\_MDRTB\\_whitepaper\\_2009\\_01\\_14\\_FINAL\\_Edited.pdf](http://www.iom.edu/Object.File/Master/60/204/IOM_MDRTB_whitepaper_2009_01_14_FINAL_Edited.pdf)
- <sup>8</sup> WHO. Global Tuberculosis Control 2008 - Surveillance, Planning, Financing. Geneva: World Health Organization, 2008. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2008/pdf/fullreport.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf)
- <sup>9</sup> Perkins MD, Cunningham J. Facing the crisis: improving the diagnosis of tuberculosis in the HIV era. *J Infect Dis* 2007;196 Suppl 1:S15-27; Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and Treatment of Tuberculosis in Children. *Lancet Infect Dis* 2003;3(10):624-32.
- <sup>10</sup> WHO. Use of Liquid TB Culture and Drug Susceptibility Testing (DST) in Low and Medium Income Settings. Geneva: World Health Organization, 2007. Available at: [http://www.who.int/tb/dots/laboratory/Use%20of%20Liquid%20TB%20Culture\\_Summary%20Report.pdf](http://www.who.int/tb/dots/laboratory/Use%20of%20Liquid%20TB%20Culture_Summary%20Report.pdf)
- <sup>11</sup> TDR, FIND. Diagnostics for Tuberculosis: Global demand and market potential. Geneva: World Health Organization Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases and Foundation for Innovative New Diagnostics, 2006. Available at: <http://www.who.int/tdr/publications/tdr-research-publications/diagnostics-tuberculosis-global-demand/pdf/tbdi.pdf>
- <sup>12</sup> O'Brien RJ, Nunn PP. The Need for New Drugs against Tuberculosis. Obstacles, Opportunities, and Next Steps. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5):1055-8.
- <sup>13</sup> WHO. Interim Policy on Collaborative TB/HIV activities. Geneva: World Health Organization, 2004. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO\\_HTM\\_TB\\_2004.330\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_HTM_TB_2004.330_eng.pdf)
- <sup>14</sup> Stop TB Partnership. Facts on HIV/TB. HIV-TB Global Leaders Forum 2008. Available at: <http://www.stoptb.org/events/hivtbleaders/home.html>
- <sup>15</sup> WHO. Global Tuberculosis Database. Country profile. Geneva: World Health Organization. Available at: [http://www.who.int/GlobalAtlas/predefinedReports/TB/PDF\\_Files/uzb.pdf](http://www.who.int/GlobalAtlas/predefinedReports/TB/PDF_Files/uzb.pdf)
- <sup>16</sup> Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(11):1382-4.
- <sup>17</sup> Suarez PG, Floyd K, Portocarrero J, et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet* 2002;359(9322):1980-9; Park SK, Lee WC, Lee DH, Mitnick CD, Han L, Seung KJ. Self-administered, standardized regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(3):361-8; Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994-1997. *Chest* 2001;120(2):343-8.
- <sup>18</sup> Cox HS, Kalon S, Allamuratova S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Karakalpakstan, Uzbekistan: treatment complexity and XDR-TB among treatment failures. *PLoS ONE* 2007;2(11):e1126.
- <sup>19</sup> MSF calculation on the basis of Green Light Committee prices for a patient weighing 50kg for a regimen of pyrazinamide, prothionamide, levofloxacin, cycloserine and capreomycin as an injectable.
- <sup>20</sup> Keshavjee S., K S. Stemming the tide of multi-drug resistant tuberculosis: major barriers to addressing the growing epidemic. Harvard Medical School, Partners in Health, Francois-Xavier Bagnoud Center for Health and Human Rights, Brigham and Women's hospital, 2008. Available at: [http://www.iom.edu/Object.File/Master/60/204/IOM\\_MDRTB\\_whitepaper\\_2009\\_01\\_14\\_FINAL\\_Edited.pdf](http://www.iom.edu/Object.File/Master/60/204/IOM_MDRTB_whitepaper_2009_01_14_FINAL_Edited.pdf)
- <sup>21</sup> Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368(9547):1575-80.
- <sup>22</sup> ONUSIDA. AIDS epidemic update: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO), 2007.
- <sup>23</sup> Cox, H.S., et al., Emergence of extensive drug resistance during treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 2008. 359(22): p. 2398-400; Andrews, J.R., et al., Exogenous reinfection as a cause of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in rural South Africa. *J Infect Dis*, 2008. 198(11): p. 1582-9.
- <sup>24</sup> Goemaere, E., et al., XDR-TB in South Africa: detention is not the priority. *PLoS Med*, 2007. 4(4): p. e162.

- 
- <sup>25</sup> Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. Organizaci6n Mundial de la Salud 2008, OMS/HTM/TB/2008.402
- <sup>26</sup> World Health Organization, Stop TB Partnership (2007). The Global MDR-TB & XDR-TB response plan 2007-2008. Available at: [http://www.who.int/entity/tb/publications/2007/mdr\\_xdr\\_global\\_response\\_plan.pdf](http://www.who.int/entity/tb/publications/2007/mdr_xdr_global_response_plan.pdf)
- <sup>27</sup> Working group on new TB drugs. Working Group TB Drug R&D Portfolio 2008. Available at: [http://www.stoptb.org/wg/new\\_drugs/assets/documents/2008GlobalTBDrugsPipelineFOR%20WEBSITE\\_0ct%2021\\_Corrected.pdf](http://www.stoptb.org/wg/new_drugs/assets/documents/2008GlobalTBDrugsPipelineFOR%20WEBSITE_0ct%2021_Corrected.pdf)
- <sup>28</sup> Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Medicines in Development for Neurological Disorders 2008. Available at: [http://www.phrma.org/files/meds\\_in\\_dev/Neurologic2008.pdf](http://www.phrma.org/files/meds_in_dev/Neurologic2008.pdf)
- <sup>29</sup> Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Medicines in Development for Heart Disease and Stroke 2008. Available at: <http://www.phrma.org/files/Heart%202009.pdf>
- <sup>30</sup> Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pomliano DL. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. Nat Rev Drug Discov 2007; 6 (1): 29-40
- <sup>31</sup> Treatment Action Group (TAG): A Critical Analysis of Funding Trends, 2005-2006: An Update, (updated July 2008). Available at: <http://www.treatmentactiongroup.org>
- <sup>32</sup> Treatment Action Group (TAG): A Critical Analysis of Funding Trends, 2005-2006: An Update, (updated July 2008). Available at: <http://www.treatmentactiongroup.org>
- <sup>33</sup> Médecins Sans Frontières (MSF). Cough up for TB! The Underfunding of Research for Tuberculosis and Other Neglected Diseases by the European Commission, November de 2008. Available at: [http://www.msfaaccess.org/fileadmin/user\\_upload/diseases/tuberculosis/11-12\\_EC%20Cough%20up%20for%20TB%20FINALandAmended\\_01.pdf](http://www.msfaaccess.org/fileadmin/user_upload/diseases/tuberculosis/11-12_EC%20Cough%20up%20for%20TB%20FINALandAmended_01.pdf) ; Médecins Sans Frontières (MSF). Cough up for TB! The Underfunding of Research for Tuberculosis and Other Neglected Diseases by Germany, April 2008. Available at: [http://www.msfaaccess.org/fileadmin/user\\_upload/diseases/tuberculosis/German20Cough20up20for%20TB%20Funding%20Report.pdf](http://www.msfaaccess.org/fileadmin/user_upload/diseases/tuberculosis/German20Cough20up20for%20TB%20Funding%20Report.pdf) ; G-FINDER / The George Institute for Health for International Health. Neglected Diseases Research and Development: How much are we really spending? February 2009. Available at: [http://www.thegeorgeinstitute.org/shadomx/apps/fms/fmsdownload.cfm?file\\_uuid=409D1EFD-BF15-8C94-E71C-288DE35DD0B2&siteName=iih](http://www.thegeorgeinstitute.org/shadomx/apps/fms/fmsdownload.cfm?file_uuid=409D1EFD-BF15-8C94-E71C-288DE35DD0B2&siteName=iih)