

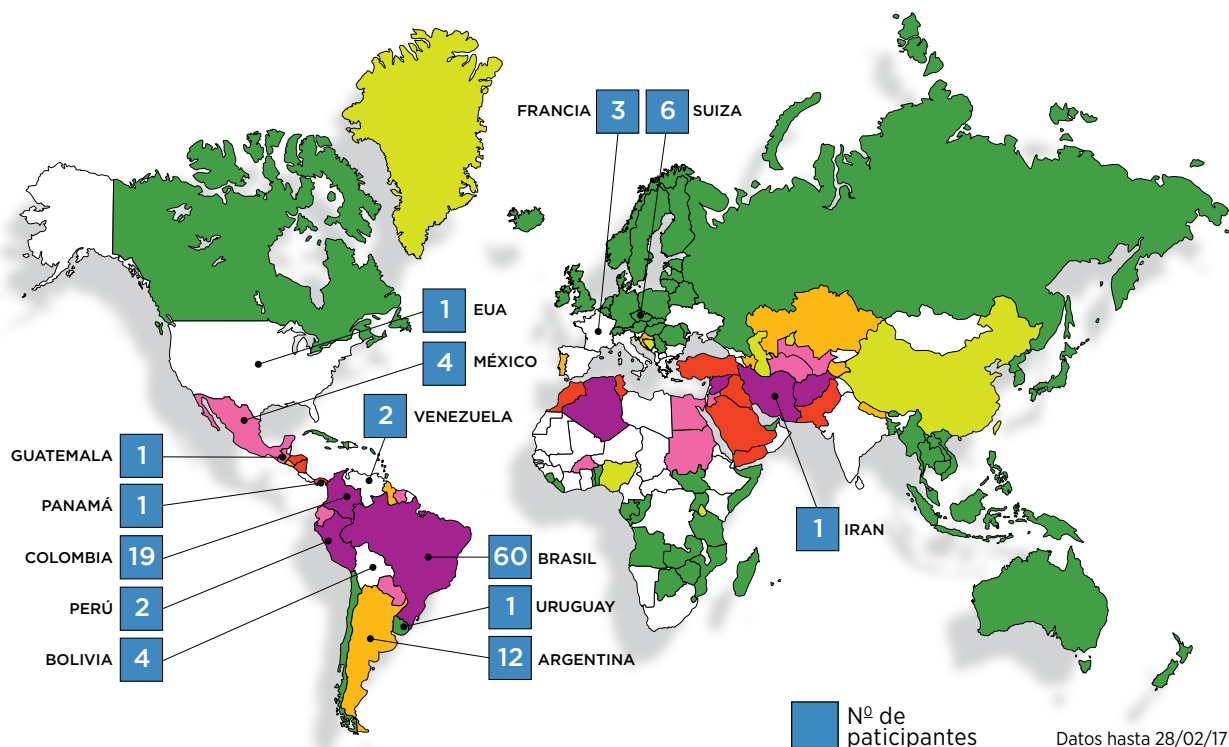


InfoLEISH

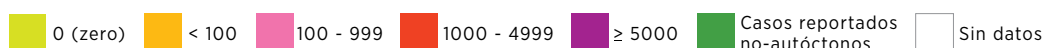
Boletín informativo de la redLEISH-2ª edición

Mayo de 2017

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS PARTICIPANTES DE LA REDLEISH Y LA SITUACIÓN DE ENDEMICIDAD DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA¹



NÚMEROS DE NUEVOS CASOS DE LC REPORTADOS EN 2013:



¹ Basado en el mapa de situación epidemiológica de la OMS, 2013. Disponible en: http://www.who.int/leishmaniasis/burden/Leishmaniasis_Burden_distribution_VL_CL_2013.pdf?ua=1

editorial

LA IMPORTANCIA DEL WORLDLEISH 6

El Centro Colaborador de la OMS en Leishmaniasis, el Instituto de Salud Carlos III, Madrid, y DNDi (Drugs for Neglected Diseases *initiative* - Ginebra) están organizando el Congreso WorldLeish 6, que se celebrará en Toledo, España, del 16 al 20 de mayo de 2017.

El WorldLeish ocurre cada cuatro años y representa una oportunidad única de reunir a expertos, profesionales, investigadores de distintas áreas y autoridades de salud para discutir una serie de tópicos relacionados con las leishmaniasis, desde la investigación básica hasta el acceso a medicamentos y actividades operativas para el control de la enfermedad. La riqueza y singularidad del WorldLeish viene de la diversidad de las instituciones representadas, incluyendo individuos de instituciones académicas públicas y

privadas, organizaciones de caridad, grupos de intervención política, representantes de gobierno, etc. Por último, pero no menos importante, el WorldLeish 6 representa una oportunidad emocionante para aumentar la red de contactos, compartir conocimiento y, por qué no, hacer algún turismo en la ciudad-sede, Toledo.

En el contexto del WorldLeish 6, nos complace invitarlos a participar de la 4ª reunión de investigadores y colaboradores en leishmaniasis cutánea, la redLEISH.

Como en las reuniones anteriores, los investigadores tendrán la oportunidad de intercambiar informaciones sobre distintos proyectos e iniciativas que la redLEISH viene acompañando de cerca y, esperamos, discutir nuevas ideas de investigaciones. Ese encuentro también proporcionará una

plataforma para fortalecer y promover alianzas que traten de cuestiones relegadas, como la leishmaniasis mucosa o mucocutánea, que afecta a miles de personas en el Nuevo Mundo y está creciendo en el Viejo Mundo. La redLEISH pretende continuar expandiéndose y esperamos incluir a más investigadores de otros países más allá de América Latina, por eso invitamos a todos los interesados en leishmaniasis cutánea a participar en la 4ª reunión.

Sean bienvenidos a Toledo, y esperamos que tengan una reunión memorable en el WL6 así como en el 4º encuentro de la redLEISH.

BYRON ARANA
Director de Leishmaniasis Cutánea
DNDi - Ginebra, Suiza

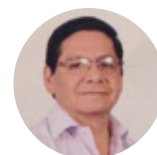


índice

Actualización clínica y terapéutica de leishmaniasis mucosa	2	carga parasitaria en el manejo de la leishmaniasis cutánea en las Américas	6
La importancia de buscar soluciones terapéuticas para la leishmaniasis mucosa en América Latina	3	Entrevista con Margriet Den Boer: el panorama de acceso a medicamentos para las leishmaniasis	7
El uso de terapias combinadas para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea	4	Modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> y los retos en el descubrimiento de nuevos fármacos para las leishmaniasis en América Latina	8/9
Aspectos regulatorios en la realización del ensayo clínico de combinación de tratamientos para la leishmaniasis cutánea no complicada en Perú y Colombia	5	La asociación de pacientes acometidos por enfermedades olvidadas: una oportunidad para las leishmaniasis	10/11
Taller internacional de estandarización de un ensayo de PCR en tiempo real para la cuantificación de la		Agradecimientos y créditos	12

ACTUALIZACIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE LEISHMANIASIS MUCOSA

DR. ALEJANDRO LLANOS-CUENTAS
Instituto de Medicina Tropical
Alexander von Humboldt,
Universidad Peruana Cayetano Heredia



Leishmaniasis sigue siendo un serio problema de salud pública a pesar de los avances de la tecnología en las últimas décadas. El número de casos no ha cambiado significativamente en los últimos 50 años y su incremento o disminución depende básicamente de factores externos a los programas de salud.

Se ha descrito tres formas clínicas de leishmaniasis: cutánea, cutáneo-mucosa (o mucosa) y visceral. La leishmaniasis tegumentaria, que engloba las formas cutánea y mucosa, es una enfermedad espectral en donde una forma polar es la leishmaniasis mucosa (LM). El compromiso mucoso es usualmente por mecanismo metastásico (<2% por contigüidad) y en la mayoría de los casos la enfermedad se inicia en el septo nasal y cornetes. Posteriormente se extiende a la rinofaringe, faringe, úvula, paladar blando y en casos severos a epiglotis, cuerdas vocales, región subglótica, tráquea y aún a bronquios. La especie más frecuentemente involucrada es *L. (V.) braziliensis* y en menor proporción *L. (V.) guyanensis*, sin embargo, en forma rara, cualquier especie de *Leishmania* puede producir compromiso mucoso.

El tratamiento de elección de LM sigue siendo con antimoniales pentavalentes (Sb^{5+}) en dosis de 20 mg Sb^{5+} /kg/día durante 30 días (dosis OMS), sin embargo, la respuesta terapéutica varía dependiendo de la severidad de la enfermedad. En una serie de 81 pacientes con LM, cuando la enfermedad afectó la cavidad nasal + oral (grupo leve) tratados con una serie de Sb^{5+} (dosis OMS) la eficacia fue de 84.5%.

Cuando la enfermedad, además, afectó la epiglotis (grupo moderado) la tasa de cura disminuyó a 40.9% y cuando afectó las cuerdas vocales (grupo severo) la cura sólo fue de 7.1%. En este grupo, la enfermedad también afectó la región subglótica (70%), tráquea (30%) y bronquios (14%). Evidentemente los pacientes con enfermedad moderada y severa no deberían ser candidatos al tratamiento con Sb^{5+} . Estudios posteriores confirman que LM severa tiene una pobre respuesta al Sb^{5+} .

La droga alternativa es el desoxicolato de anfotericina B (ANFB, dosis 0.7mg/kg/día), pero la dosis total no está claramente establecida. En nuestra experiencia la mayoría de los pacientes con LM se curan con una dosis acumulativa de 25mg (aprox. 42 dosis), sin embargo, pacientes con compromiso de tráquea y bronquios requieren dosis mayores, la cual se determina por evaluación broncoscópica (debe de tratarse hasta alcanzar los criterios de cura). La limitación del uso de ANFB es la toxicidad sistémica, en especial la renal, y la poca experiencia de los clínicos en el manejo de este medicamento. Se han desarrollado alternativas preventivas que disminuyen el daño glomerular (uso de salino pre-infusión) y tubular (reemplazo precoz de Mg y K) pero no existen guías detalladas que orienten a los clínicos en un mejor uso de esta medicación.

En algunos países se está generalizando el uso de anfotericina B liposomal (AMBS) pero frecuentemente la usan en dosis y periodos inadecuados. En un estudio realizado por Llanos y col. (no publicado) comparando AMBS (3mg/kg/día

por 21 días) vs. ANFB (dosis total acumulativa 25mg/kg), la tasa de cura en LM severa con AMBS fue de 90% (9/10) vs. 82.3% (14/17) en el grupo ANFB ($p>0.52$). En el grupo con LM moderada la tasa de cura fue similar, de 93.3% para AMBS (14/15) y 93.3% para ANFB (28/30). La diferencia fue en los efectos adversos, solo un paciente del grupo AMBS tuvo una suspensión temporal (2%, 1/50) de la terapia mientras que en el grupo ANFB se presentaron 6/26 (23%). Otra alternativa terapéutica es la combinación de Sb^{5+} con pentoxifilina (400 mg tid) que incrementa la tasa de cura. Recientemente una evaluación de la efectividad de esta combinación (realizada en Lima, Perú) en 205 pacientes con LM mostró un incremento en la tasa de cura de 61% en el grupo de monoterapia con Sb^{5+} versus 79% ($p=0.011$) en el grupo de Sb^{5+} más pentoxifilina. Miltefosine es una medicación oral (2.5mg/kg/día por 28 días) que mostró ser eficaz en pacientes con LM en Bolivia, pero la experiencia peruana no es buena, sólo 1/10 pacientes tratados fue curado.

En resumen, los esquemas terapéuticos para LM siguen siendo prolongados, con efectos adversos frecuentes que requieren manejo especializado y costos elevados. La alternativa del uso del AmBisome® debe de ser evaluada en una lógica costo-beneficio en dos escenarios: países endémicos en desarrollo versus países desarrollados.

LA IMPORTANCIA DE BUSCAR SOLUCIONES TERAPÉUTICAS PARA LA LEISHMANIASIS MUCOSA EN AMÉRICA LATINA

EDGAR CARVALHO^{1,2} y PAULO MACHADO¹

¹Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Professor Edgar Santos - Universidad Federal de Bahía

²Instituto de Investigación Gonçalo Moniz - Fundación Oswaldo Cruz



Aunque más conocida como leishmaniasis mucocutánea (LMC), el término leishmaniasis mucosa (LM) es más preciso para definir la enfermedad, ya que raramente la lesión cutánea y la lesión mucosa ocurren concomitantemente y más del 10% de las personas con LM no tienen una historia anterior de leishmaniasis cutánea (LC). La LM es causada predominantemente por la *Leishmania Viannia braziliensis*, pero también puede ser causada por otras especies, tales como *L. guyanensis* y *L. amazonensis*. La enfermedad compromete principalmente la mucosa nasal, pero el paladar, la faringe y la laringe también pueden ser afectados. El comprometimiento de la mucosa puede llevar, en algunos casos, a la destrucción de la estructura de la cara, insuficiencia respiratoria asociada a deceso y a una mayor dificultad en la respuesta al tratamiento, lo que resulta en una mayor morbilidad y mortalidad, de ahí la importancia de la LM.

La patogénesis de la LM y la falla al tratamiento observadas en algunos casos se relacionan con factores del parásito y del huésped. Aislados de *L. braziliensis* asociados con la enfermedad mucosa difieren genéticamente de los aislados de LC, y antígenos de aislados de LM inducen a una mayor respuesta inflamatoria que los preparados con aislados de LC. La respuesta inflamatoria exagerada se caracteriza por un exceso de producción de citoquinas pro-inflamatorias tales como CXCL-9, CXCL-10, TNF e IFN- γ . Como esta respuesta no es apropiadamente modulada con citoquinas regulatorias, el proceso inflamatorio persiste y provoca un daño tisular. También se sabe que la presencia del virus de ARN (LRV1) en aislados de *Leishmanias* contribuye a la gravedad de la leishmaniasis cutánea y compromete la respuesta terapéutica.

Como la LM ocurre predominante en América Latina, el antimonio pentavalente es el fármaco más utilizado para el tratamiento. Sin embargo, la falla terapéutica con una dosis de 20 mg / kg / peso durante 30 días varía del 40 al 50%. Con base en la documentación de que la respuesta inflamatoria participa en la patogénesis de la leishmaniasis cutánea, la asociación de fármacos leishmanicidas con agentes inmunomoduladores se ha utilizado en el tratamiento de esta enfermedad. En el caso de la LM, la combinación del antimonio con la pentoxifilina, fármaco con la capacidad de disminuir la producción de TNF, fue más eficaz que

el antimonio solo, pues redujo significativamente el tiempo de cura y curó a pacientes refractarios al tratamiento con antimonio. Además de la elevada falla terapéutica, la necesidad de aplicación del fármaco vía parenteral y las reacciones adversas al antimonio son factores limitantes para su uso. Adicionalmente, aunque el tratamiento se realice durante 30 días, la definición de cura o falla terapéutica solamente es comprobada después de 60 días del fin del tratamiento.

La miltefosina es el único fármaco oral comprobadamente eficaz contra la LM y se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la enfermedad, pero también se ha documentado falla terapéutica. En un estudio se observó falla terapéutica en el 17% de los pacientes con enfermedad leve, caracterizada por el comprometimiento solamente de la mucosa nasal, y en aquellos con enfermedad grave, con comprometimiento de la faringe y laringe, la falla fue del 42%. La anfotericina B con una dosis total variando de 1,5 a 2,5 g es eficaz en más del 90% de los pacientes y también cura casos refractarios al antimonio. Sin embargo, la toxicidad, principalmente relacionada a la insuficiencia renal, es un factor limitante para su uso. Además, su aplicación es difícil en zonas rurales y, en Bolivia, se observó falla terapéutica en aproximadamente el 50% de los pacientes, incluso con una dosis media de 45 mg / kg de peso.

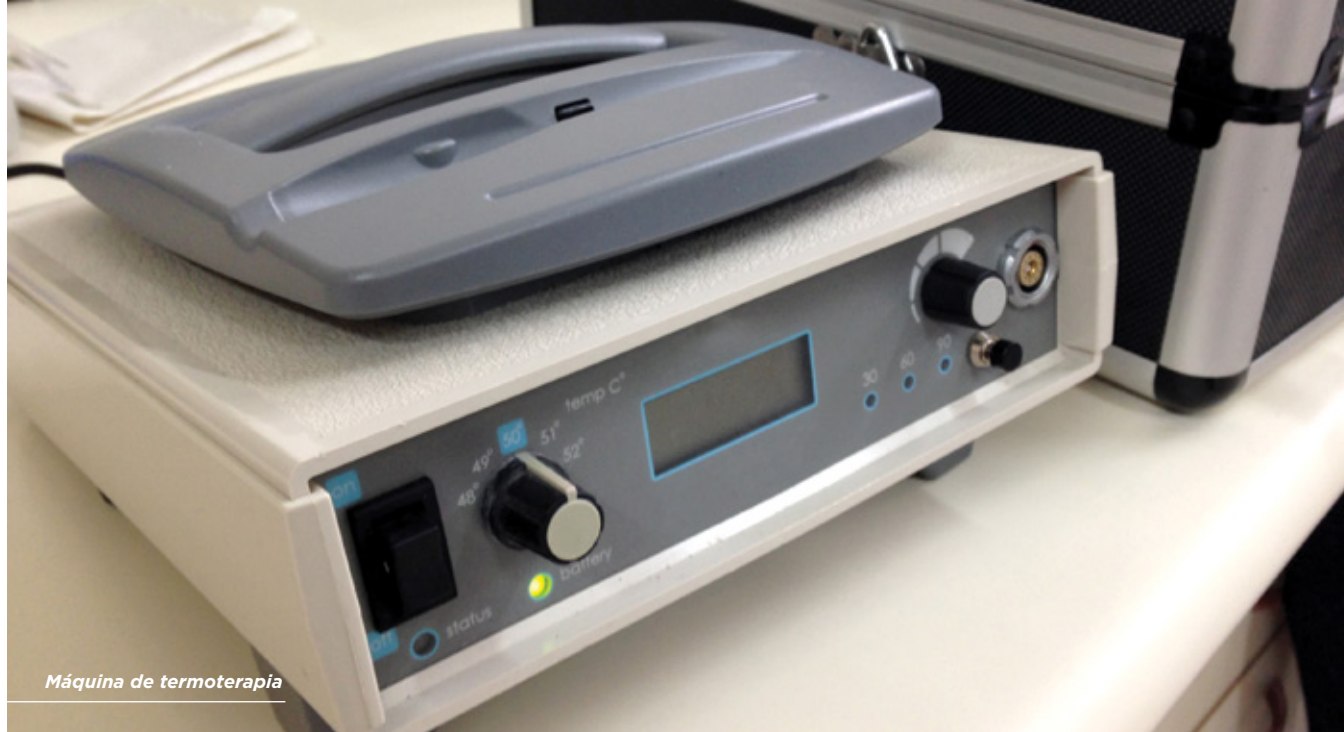
Encontrar un medicamento para el tratamiento de la LM con alta efectividad y baja toxicidad depende todavía de superar una serie de barreras. Además

de la baja prioridad de inversión para la realización de ensayos clínicos robustos, diversos factores pueden influir en los resultados de las leishmaniasis en general y de la LM en particular. La mayoría de los estudios publicados no son controlados o aleatorizados, asimismo, es difícil establecer la duración de la enfermedad mucosa, y la historia anterior de tratamiento de la LC puede influir en la respuesta terapéutica y en la gravedad de la enfermedad mucosa. Por último, la LM puede presentarse de forma amplia y heterogénea, evolucionando de pequeñas y finas granulaciones en el tabique nasal hasta el comprometimiento de las funciones de la faringe y la laringe, pasando por úlceras superficiales, úlceras profundas y perforación del tabique nasal. Esta variabilidad de la enfermedad debe ser considerada para la determinación de la decisión terapéutica.

Se sabe que, de los medicamentos comúnmente disponibles para el tratamiento de las leishmaniasis, la mejor opción terapéutica es la anfotericina B liposomal. Existen varias evidencias de éxito de la anfotericina B liposomal en el tratamiento de la LM, pero como los estudios no son controlados y poseen una casuística limitada, hasta el momento no existe una definición de la dosis total que se debe utilizar. Por lo tanto, es necesario un mayor apoyo y financiación para la realización de ensayos clínicos bien estructurados con anfotericina B liposomal y otros fármacos con el fin de desarrollar tratamientos más eficaces y seguros para la LM.

Jorge Ferreira
fue paciente
de leishmaniasis
mucosa en el centro
Dr. Jackson Lopes
da Costa, Bahía, Brasil





Máquina de termoterapia

EL USO DE TERAPIAS COMBINADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA

BYRON ARANA
Director de leishmaniasis cutánea
- DND/ Ginebra



Ante la variabilidad clínica de la leishmaniasis cutánea (LC), generalmente se acepta que el tratamiento deba basarse en la manifestación clínica de la enfermedad: tratamientos locales para pacientes con pequeñas o pocas lesiones; tratamientos sistémicos, de preferencia medicamentos orales, para aquellos pacientes que presenten grandes o numerosas lesiones, o también, para aquellos que presenten lesiones potencialmente desfigurantes o incapacitantes, o localizadas en áreas donde el tratamiento local es impracticable (como la cara, las articulaciones, los dedos de los pies y de las manos, párpados, labios y orejas); mientras los pacientes con leishmaniasis del tipo recidivante, difusa o dérmica postkala-azar se beneficiarían del tratamiento combinado de medicamentos antileishmaniásicos con un inmunomodulador o modificador de la respuesta inmune con el objetivo de acelerar y aumentar la respuesta inmune del tipo Th-1.

Las recomendaciones de la OMS se basan en las especies causadoras de la enfermedad, en el área geográfica y en las características clínicas de la infección, variando desde ningún tratamiento hasta abordajes terapéuticos tópicos o sistémicos.

Aunque la identificación y el desarrollo preclínico de compuestos para las especies de *Leishmania* que causan la forma cutánea de la enfermedad hayan avanzado, en un corto plazo (de 5 a 7 años), los medicamentos que se encuentran disponibles actualmente probablemente representarán casi todo

el arsenal terapéutico para los próximos años. Por lo tanto, es necesario explorar formas para mejorar el uso de las herramientas terapéuticas ya existentes.

Las terapias combinadas han sido ampliamente utilizadas para el tratamiento de distintas enfermedades infecciosas, tales como malaria, tuberculosis, lepra y leishmaniasis visceral. Diversos estudios clínicos también se han realizado para testear diferentes combinaciones de tratamiento en leishmaniasis cutánea. Sin embargo, un problema común en muchos de estos ensayos es que varias combinaciones terapéuticas han incluido compuestos o abordajes para los cuales no había evidencia robusta de eficacia cuando administrados en monoterapia.

Tanto la miltefosina en dosis de 2mg/kg/ por día durante 28 días como una sesión única de termoterapia a 50°C por 30 segundos han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la LC (tasa de cura de ~70% tanto en el Viejo como en el Nuevo Mundo) cuando usadas en monoterapia. En un esfuerzo por mejorar la eficacia de esos dos abordajes terapéuticos cuando se administran en combinación, DNDi está realizando un estudio de fase II con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de un tratamiento combinado utilizando la termoterapia (TT) (sesión única 50°C por 30 segundos) + miltefosina, 2,5mg/Kg/por día durante 21 días para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea no complicada en Perú y Colombia.

Las ventajas ofrecidas por la combinación del tratamiento de termoterapia con miltefosina son las siguientes: a) la

utilización de dos abordajes terapéuticos recomendados actualmente y para los cuales existe buenas evidencias de eficacia y seguridad cuando administrados en monoterapia; b) el uso de un tratamiento tópico asociado con un tratamiento sistémico hipotéticamente podría tener un efecto aditivo ya que el tratamiento sistémico eliminaría aquellos parásitos circulantes o remanecientes localizados en la periferia de la lesión, donde el tratamiento tópico no puede remover y que pueden ser la causa de recaídas; c) ofrece la oportunidad de aumentar la tasa actual de cura reportada con cualquier otro tratamiento disponible, cuando se lo utiliza de forma aislada; d) la reducción en la duración y en el costo del tratamiento con miltefosina, así como en la ocurrencia de eventos adversos asociados a su uso durante los 28 días. La elección de la TT se debe a las siguientes ventajas: 1) alto perfil de seguridad; 2) requiere sólo una sesión, lo que garantiza una buena adherencia al tratamiento; 3) facilidad de uso en campo, pues la máquina opera con baterías; 4) su eficacia no depende de las especies de *Leishmania* causadoras de la enfermedad pues se trata de una medida física.

El uso de esta combinación podrá traer en un corto espacio de tiempo una alternativa mejor de tratamiento para un gran número de personas afectadas por la leishmaniasis cutánea, y con un mejor perfil de eficacia y seguridad en comparación con el uso de los antimoniales.

ASPECTOS REGULATORIOS EN LA REALIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO DE COMBINACIÓN DE TRATAMIENTOS PARA LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA NO COMPLICADA EN PERÚ Y COLOMBIA

MARINA BONI
Gerente de Ensayos Clínicos
- leishmaniasis
DND/ América Latina



¿CUÁL ES EL CONTEXTO?

Como ocurre en otros países del mundo, Perú y Colombia poseen dos instancias para la aprobación de investigaciones clínicas: los Comités de Ética (CE) y las Autoridades Regulatorias (AR).

En Perú la Autoridad Regulatoria posee dos instancias: una, el Instituto Nacional de Salud (INS) para la aprobación ética y científica del estudio y otra, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para la liberación de la licencia de importación, que autoriza el ingreso de la medicación en el país; mientras que, en Colombia, INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) suministra no solamente la aprobación ética y científica, sino también la autorización para importar la medicación del estudio.

¿CUÁL ES EL IMPEDIMENTO?

Los países latinoamericanos son conocidos por poseer un largo proceso burocrático de revisión y aprobación de documentos en investigación clínica. Dos obstáculos surgieron para el estudio de combinación para LC antes del reclutamiento del primer paciente.

El estudio empezó con la previsión de tener al primer paciente aleatorizado hasta mayo de 2016, pero como consecuencia de: 1) la imposibilidad de encontrar recursos apropiados para la producción del placebo como Producto de Investigación y 2) los retrasos regulatorios, el primer paciente en Perú fue de hecho aleatorizado en diciembre de 2016.

¿A QUÉ SE DEBIERON LOS RETRASOS?

El plan inicial era realizar un estudio controlado con placebo, o sea, con los siguientes brazos de tratamiento: termoterapia (TT) + miltefosina, en comparación con TT + placebo, igual a las cápsulas de miltefosina. Luego de varias tentativas de encontrar una firma / aliado experto en insumos farmacéuticos en América Latina que pudiera producir el placebo (lo buscamos principalmente en Brasil, Colombia y Perú), percibimos que esos países no poseen laboratorios con experiencia e / o interés suficiente para realizar tales tareas.

Además de la fabricación del placebo, varios test tendrían que ser realizados con la miltefosina para validar una metodología adecuada, a fin de garantizar

que el placebo correspondiente no tuviera vestigios de miltefosina. Asimismo, las propias cápsulas de miltefosina deberían ser desempaquetadas del embalaje original en blíster y la marca de agua en las cápsulas debería ser borrada, para luego ser reempaquetadas, de manera que el mismo embalaje sea utilizado para la miltefosina y para el placebo. Eso no fue posible, y si hubiera sucedido retrasaría aún más el estudio.

En este caso, realizar una preevaluación en cada país durante la fase de elaboración del protocolo de estudio habría sido extremadamente útil, a fin de identificar si existía la experiencia local con el fin de auxiliar en la fabricación del placebo, en el reembalaje de la miltefosina y en la realización de todos los test de control de calidad exigidos por las normas locales e internacionales.

La otra opción habría sido contratar a una empresa de insumos farmacéuticos de fuera de América Latina, sin embargo, experiencias anteriores con otros estudios clínicos realizados por DNDi ya habían comprobado que esta opción es cara y lenta.

En gran parte, estamos de acuerdo que un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo es un emprendimiento robusto y estadísticamente sólido. No obstante, en algunos casos, incluso en este estudio, significaría un incremento considerable de los costos globales y de los plazos hasta el inicio del reclutamiento. Por lo tanto, para proseguir con el estudio, se decidió excluir el placebo del diseño original, considerando, además, que los eventos adversos relacionados con la miltefosina son tan evidentes y ampliamente conocidos que los investigadores acabarían identificando a los pacientes incluidos en el brazo de la miltefosina.

Considerando que se revisaron completamente el protocolo y los formularios de consentimiento informado, se necesitó obtener nuevas aprobaciones de los CE y AR, lo que llevó algunos meses. Por lo general, nuestra experiencia con los comités de ética tanto en Perú como en Colombia fue satisfactoria, pues cumplieron con las fechas programadas para las reuniones (aunque en Perú tuvimos una cierta dificultad para obtener las cartas de aprobación del estudio con las fechas correctas de las versiones de los documentos que ya habían sido aprobados). Ya en Colombia tuvimos algunos contratiempos: los nuevos miembros del comité de ética fueron diligentes en la primera revisión del protocolo, pero malentendidos resultaron en un retraso de un mes más.

En general, las autoridades regulatorias de ambos países hicieron preguntas pertinentes, y completamente distintas unas de las otras. En resumen:

La aprobación regulatoria de Perú ocurrió inmediatamente después del envío de las respuestas a las preguntas, no obstante, la entrega de la licencia de importación llevó mucho más tiempo de lo esperado. Hubo mucho retraso en el recibo de una respuesta de DIGEMID, además de los plazos informados. Otra cuestión fue que DIGEMID insistió en obtener documentos específicos de control de calidad (CC) de la miltefosina que no eran del conocimiento ni del propio laboratorio productor, Knight Therapeutics Inc., que donó la medicación para el estudio. Después de una intensa búsqueda, se logró reunir los documentos de CC necesarios y se concedió la aprobación para importar la miltefosina a Perú. El ingreso del primer paciente en el estudio ocurrió el 10 de diciembre de 2016.

En Colombia, la aprobación de un estudio clínico por parte de la AR lleva generalmente entre 2-3 meses y 5 semanas más para que se revisen las respuestas a eventuales cuestionamientos. En nuestro caso, después que se respondieron todas las preguntas, hubo un problema con el sistema de Tecnología de Información de INVIMA, lo que impidió que los funcionarios de INVIMA recibiesen e insertasen estas respuestas en el sistema. Así, para nuestra frustración, el periodo de 5 semanas empezó a contar solamente cuando todas las respuestas ingresaron en el sistema. Por tanto, transcurrió un mes más. En resumen, hasta el presente momento (mediados de febrero de 2017), aún no hemos recibido la aprobación de INVIMA.

Si comparamos los procesos para iniciar una investigación clínica entre los países “desarrollados” y los países “emergentes”, parece haber una gran brecha en términos de eficiencia. América Latina todavía está lejos de tener procesos eficientes en los cuales se pueda confiar para obtener las aprobaciones necesarias en los plazos esperados. Hay varias personas involucradas en los procesos para la aprobación, y si una persona no está dispuesta o si el sistema no está funcionando, es donde nos encontramos con los obstáculos. La habilidad para la resolución de problemas y la búsqueda/evaluación de soluciones o alternativas innovadoras para estos problemas puede ser un punto de partida.



TALLER INTERNACIONAL DE ESTANDARIZACIÓN DE UN ENSAYO DE PCR EN TIEMPO REAL PARA LA CUANTIFICACIÓN DE LA CARGA PARASITARIA EN EL MANEJO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN LAS AMÉRICAS

Las leishmaniasis son un importante problema de salud pública en las Américas debido a su amplia distribución y elevada prevalencia. Es considerada la enfermedad tropical más desatendida por el criterio de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALYs, del inglés *disability-adjusted life years*). Globalmente, alrededor de 12 millones de personas están infectadas y 350 millones viven en áreas de riesgo. La enfermedad presenta diferentes manifestaciones clínicas, incluyendo infecciones asintomáticas y sus dos formas más comunes: leishmaniasis visceral (LV) y leishmaniasis cutánea (LC).¹ La manifestación clínica de la LC varía desde pequeñas lesiones localizadas hasta grandes úlceras diseminadas en todo el cuerpo. Esta manifestación clínica está asociada con varias especies de *Leishmania* en el Nuevo Mundo (Hemisferio Occidental), principalmente *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis* e *L. peruviana*, dependiendo de la región geográfica.

El diagnóstico de la LC es realizado a través de la combinación de criterios clínicos, epidemiológicos y diagnóstico parasitológico. El diagnóstico parasitológico permanece como el estándar de oro e incluye el examen microscópico de frotis o aspirados, examen histopatológico de biopsias de las lesiones y el cultivo del parásito a partir de muestras de biopsias trituradas o de aspirados.²

El abordaje molecular para el diagnóstico de la LC y para la identificación del parásito ha sido utilizado desde hace décadas y presenta un gran potencial para ser aplicado directamente en muestra clínica, evitando el retraso del proceso de aislamiento y cultivo del parásito.

Desde el inicio de la utilización de PCR (reacción en cadena de la polimerasa)

para el diagnóstico de la leishmaniasis, varias metodologías han sido evaluadas sin un consenso en cuanto a los protocolos y blancos moleculares a ser utilizados. Lo que dificulta la comparación de datos, una vez que cada grupo de investigación utiliza su propio protocolo interno, incluso para la preparación de muestra. De este modo, la estandarización y validación de un protocolo único en diagnóstico molecular y en la estimación de la carga parasitaria representan una necesidad para la conducción de estudios relacionados al desarrollo de nuevos medicamentos, a la vigilancia epidemiológica y al diagnóstico clínico de rutina.

En este contexto, el Programa de Investigación en Enfermedades Transmisibles de la Organización Panamericana de Salud promovió la estandarización y validación de PCR para el diagnóstico y manejo de la LC aplicable en diferentes laboratorios en varios países. Para ello se llevó a cabo un taller de validación y armonización de métodos de PCR que reunió expertos que realizan PCR para el diagnóstico de LC en laboratorios de biología molecular de varios países endémicos en América Latina. Este taller internacional fue financiado por Ruta N, OPS y por DNDi y realizado en diciembre de 2016 con la participación de 10 laboratorios especializados en PCR para la LC, de 7 países de América Latina [Argentina, Brasil (2), Colombia (3), Costa Rica, México, Panamá y Perú]. El principal objetivo de este encuentro fue comparar el desempeño de ensayos moleculares en la identificación y cuantificación de diferentes especies de *Leishmania*, a fin de establecer un protocolo estandarizado de PCR en tiempo real multiplex mediante la cuantificación absoluta de la carga parasitaria y la normalización por el ADN humano, a partir de muestras obtenidas de úlceras cutáneas.

Durante el taller, se estandarizó un protocolo basado en una columna de sílice para la extracción de ADN en muestras de lesiones cutáneas, conteniendo un control de calidad externo. Además, se comparó el desempeño de tres blancos moleculares para *Leishmania*: SSUrDNA, kDNA y HSP70.

Los resultados preliminares con cepas de las especies más prevalentes de *Leishmania* indicaron un rango reportable de 10⁶ a 5 Par. Eq./mL para los blancos SSUrDNA y kDNA y de 10⁶ a 50 Par. Eq./mL para HSP70. Para el blanco humano RNase P, se obtuvo una linealidad de 10 a 10⁻³ ng/mL de ADN humano en la PCR multiplex con los blancos de *Leishmania*, indicando la viabilidad de cuantificar el parásito y normalizar los datos por la cantidad de ADN humano, a partir de muestras clínicas. En las muestras de pacientes que presentaron parasitismo alto, moderado y bajo, todos los blancos pudieron ser detectados y la carga parasitaria estimada siguiendo esta metodología. Por otra parte, durante la evaluación de la especificidad analítica con muestras de referencia de otros tripanosomatídeos, como *Trypanosoma cruzi*, *T. rangeli*, *Chitridia fasciculata* y *Herpetomonas muscarum*, el blanco HSP70 presentó una mayor especificidad para la identificación de especies de *Leishmania*.

El próximo paso será la estandarización y validación clínica de la metodología definida consensualmente durante este taller. Para eso, se utilizará el ADN extraído de muestras de úlceras obtenidas de pacientes con LC atendidos en unidades de salud en los países participantes de esta iniciativa.

El taller se celebró en la Unidad de Biología Molecular y Computacional - Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales - PECET, Sede de Investigación Universitaria - SIU - Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Todas las actividades científicas y técnicas fueron coordinadas por el Laboratorio de Investigaciones en Leishmaniasis y por el Laboratorio de Biología Molecular y Enfermedades Endémicas de la Fundación Oswaldo Cruz, Brasil.

Referencias

¹ World Health Organization. Control of the leishmaniasis. World Health Organ Tech Rep Ser. 2010; (949):xii-xiii, 1-186, back cover.

² Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. Lancet Infect Dis. 2007 Sep;7(9):581-96.



Taller de PCR en la Universidad de Antioquia, Colombia, contó con la participación de 10 laboratorios internacionales



MARGRIET DEN BOER

Doctora en farmacia y obtuvo su maestría en Salud Pública para Países en Desarrollo en la *London School of Tropical Medicine*. En los últimos 15 años ha trabajado con los Médicos sin Fronteras (MSF) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en diversas actividades relacionadas con las leishmaniasis y con asuntos farmacéuticos, incluso el acceso a medicamentos



¿Cuál es el panorama de acceso actual de los medicamentos para las leishmaniasis?

M.B. En primer lugar, actualmente existe un programa de donación de AmBisome®, producido por el laboratorio Gilead. Esa ya es una buena solución por sí sola. Sin embargo, nuestra única inquietud es que sea una solución temporal, pues todavía no tenemos un acuerdo definitivo con Gilead para que esa iniciativa se vuelva permanente. ¿Se extenderá o no este acuerdo? Hasta el momento, parece que sí.

El discurso de MSF siempre fue en el sentido de reforzar la producción manteniendo un bajo precio. Sin embargo, no hemos llegado todavía a ese punto con el AmBisome® ni con la Anfotericina B. Estamos buscando otros laboratorios que puedan producir un medicamento genérico, pero esta ha sido una tarea muy difícil. Hace algún tiempo hemos trabajado con el laboratorio Cipla, ellos han desarrollado un medicamento genérico, pero aún es caro, y no consiguen abaratarlo más debido al alto costo de las materias-primas y del proceso de fabricación. En realidad, todos los laboratorios que han fabricado genéricos del AmBisome® no han producido verdaderamente genéricos: son, de hecho, más baratos, pero el perfil de seguridad parece no ser tan bueno, lo que significa que es una formulación completamente distinta y nos deja la duda sobre su eficacia para el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Eso es preocupante porque los gobiernos de varios países endémicos no tienen la capacidad de evaluar las similitudes entre el AmBisome® y las formulaciones genéricas; y eso ya ha ocasionado algunos problemas.

En segundo lugar, tenemos la miltefosina, cuya patente ha expirado y otro laboratorio ya podría fabricarla. En el comienzo este fármaco parecía muy prometedor pues era tenido como un nuevo medicamento de primera línea en Asia, pero fue marginalizado y actualmente sólo viene siendo utilizado en algunos casos como tratamiento de segunda línea. En África el mercado también es muy pequeño hasta ahora, y en América del Sur hasta existe un mercado, pero no es lo que imaginábamos que sería.

Tenemos también los antimoniales. El antimonio de meglumina es producido por Sanofi Aventis, es un gran laboratorio y que posee un acuerdo con la OMS. Ese medicamento viene siendo producido de modo sostenible a bajo costo. En la mayoría de los países donde el estibogluconato de sodio es usado, utilizamos un producto distinto proveniente de un pequeño laboratorio hindú comprometido con la fabricación. Se lo comercializan por un precio justo tanto para ellos como para nosotros, sin embargo, no tenemos una garantía real de sostenibilidad.

En realidad, para la leishmaniasis la propiedad intelectual no es un problema. Como Usted dijo, aunque la patente del AmBisome® haya expirado, no logramos producir un medicamento genérico a bajo costo.

M.B. Exactamente, eso se debe a la complejidad de producir el AmBisome®. Pienso que Gilead se siente segura, aunque la patente haya expirado. Conozco algunos laboratorios hindúes que han

intentado registrar sus productos en el mercado de la Unión Europea y han tenido algunas exigencias, por ejemplo, estándares de biodisponibilidad. Eso es muy caro, así ellos decidieron que no valdría la pena invertir. Está también la cuestión del precio. Los fabricantes de genéricos deben seguir la misma línea de producción de Gilead. Solamente grandes empresas farmacéuticas logran mantener el precio bajo por un largo periodo. Eso saldría muy caro para los fabricantes de genéricos. Entonces es verdad que la patente no es de hecho un problema.

Tenemos que enfrentar muchos retos, ¿cómo podemos mejorar esta situación para el futuro?

M.B. Pienso que debemos buscar una solución específica para cada fabricante con base en la negociación, intentar explorar los intereses y deseos del productor para luego intentar firmar algún acuerdo legal, si el fabricante acepta. Naturalmente este acuerdo debe presentar alguna cosa de interés para ellos, y eso es una dificultad. Primeramente, para el mercado mundial, el medicamento tiene que ser barato, después los fabricantes tienen que mantener la producción de acuerdo con los altos estándares internacionales de calidad. Entonces, ¿qué tiene de interesante todo eso para el fabricante? No mucho. La única cosa que podría interesarles es su imagen pública. Pero, ¿por qué a un pequeño fabricante en India le importaría su imagen pública en el mundo?

¿Quizás intentar capacitar a los países endémicos para resolver sus problemas? ¿Intentar involucrar a los gobiernos?

M.B. Por supuesto, sería lo ideal si esos países pudieran producir sus propios medicamentos, pero eso es difícil porque su mercado interno es aún más pequeño, el mercado sólo se vuelve significativo en una escala global. Además, la transferencia de producción es un proceso caro. Sería necesaria una inversión muy grande para que otros fabricantes produjeran estos medicamentos, y también llevaría mucho tiempo. Todos estos medicamentos tal vez debieran ser adoptados por grandes industrias farmacéuticas, en una especie de departamento social, que todas ya poseen para ejercer su responsabilidad social. Y el poder público internacional podría obligarles a hacerlo. Esta es una solución que podría funcionar muy bien. Sanofi, por ejemplo, está fabricando los antimoniales y también está donando los medicamentos para la enfermedad del sueño. Merck tiene un programa de donación de ivermectina, y tenemos otros medicamentos para helmintos que las grandes compañías farmacéuticas están donando, además del AmBisome® de Gilead. Por otro lado, pienso que cualquier acuerdo debería, al menos, hacer la vida de los fabricantes más fácil. Por ejemplo, saber de antemano la cantidad exacta de medicamentos que se deberá producir por año, la seguridad de una garantía de compra, por lo menos por algunos años. Eso realmente iba a ayudarles a ayudarnos.

Basado en una entrevista realizada por Skype en julio de 2015 y revisada en marzo de 2017



El equipo del Laboratorio de Química Orgánica de Unicamp, Brasil, trabaja con optimización de compuestos líderes para el proyecto LOLA

MODELOS *IN VITRO* E *IN VIVO* Y LOS RETOS EN EL DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS PARA LAS LEISHMANIASIS EN AMÉRICA LATINA

JADEL MÜLLER KRATZ
Coordinador de Optimización
de Compuestos
- DND/ América Latina



A pesar de los esfuerzos e inversiones aplicados en la investigación y desarrollo de fármacos para las leishmaniasis en los últimos años, el tratamiento farmacológico todavía está restringido a pocas opciones. Los medicamentos disponibles presentan severas limitaciones (íntimamente relacionadas con la naturaleza de sus moléculas activas), como toxicidad, baja tolerabilidad, administración parenteral, larga duración del tratamiento y alto costo. De esta forma, la búsqueda por nuevos tratamientos eficaces, seguros y fácilmente aplicables continúa ampliamente necesaria.

Para que se dé el soporte y las herramientas necesarias a los investigadores, es esencial que el entendimiento sobre los parásitos y sobre la patología de las enfermedades sea el mayor posible. Ese conocimiento posibilita la construcción y la continua actualización de modelos *in vitro* e *in vivo* que mimetizan las condiciones de la infección en un ambiente relativamente controlado. Estos modelos permiten el diseño, la evaluación y optimización de moléculas que sean selectivas lo suficiente frente a los parásitos, y que presenten propiedades *drug-like*, o sea, que alcancen los reservorios de los parásitos en el cuerpo (por ejemplo, los fagolisosomas de los macrófagos en el caso de las formas amastigotas de *Leishmania*).

La estrategia más empleada para el tamizaje de moléculas *in vitro* se basa

en la identificación de compuestos leishmanicidas. Para esto, se utilizan modelos que puedan ser categorizados de acuerdo con la forma evolutiva del parásito - promastigotas, amastigotas axénicas o amastigotas intracelulares. Actualmente hay una serie de protocolos descritos en literatura, desde modelos clásicos basados en el recuento de los parásitos vía microscópica a versiones adaptadas para el cribado de alto rendimiento (HCS - *high content screening*, del inglés). Modelos basados en formas intracelulares han sido el estándar deseado, una vez que la forma amastigota presente dentro de vacuolas en los macrófagos es la forma clínicamente relevante del parásito. Y, aunque sea importante la evaluación de compuestos en las distintas formas del parásito, cribados basados exclusivamente en ensayos con promastigotas o amastigotas axénicas tienden a generar un número superior de resultados falso-positivos. Por otro lado, se desarrolló recientemente un nuevo ensayo en amastigotas axénicas, detectando exclusivamente compuestos leishmanicidas, en el que se mostró una mejor correlación con los ensayos intracelulares.¹

Los modelos animales representan una etapa fundamental en el desarrollo de nuevas moléculas. Modelos experimentales usando ratones y hamsters son los más comunes, siendo que este último continúa relevante, una

vez que el curso de la infección en esta especie es similar al de los humanos y la evaluación de la reducción de la parasitemia en diversos órganos (hígado, bazo y médula ósea) es probablemente benéfica desde el punto de vista de la transición de datos clínicos. Es importante resaltar que, aun siendo esenciales en el proceso de desarrollo de fármacos antileishmaniásicos, los modelos *in vitro* e *in vivo* presentan serias limitaciones. El uso de cepas adaptadas al cultivo en laboratorio reduce la variabilidad del parásito, en comparación a aquella encontrada en la población humana, y los modelos animales no consiguen reproducir la gama de variaciones de expresión de parásitos, respuesta inmune y manifestaciones clínicas. Además, la propia variabilidad de las condiciones utilizadas en diferentes laboratorios también impide la comparación directa de resultados.

A pesar de sus limitaciones, grupos de todo el mundo siguen empleando con éxito los modelos *in vitro* e *in vivo* de leishmaniasis visceral y cutánea en diversas aplicaciones, desde estudios de interacción parásito-huésped, investigación de mecanismos de acción y blancos moleculares hasta la 'retro-translación' de datos clínicos.² En proyectos de química medicinal, que buscan la identificación y optimización de nuevas moléculas, esos modelos usualmente componen cascadas de



cribado de diversos niveles. En resumen, estos proyectos contemplan, además de los modelos parasitológicos, la evaluación de selectividad, toxicidad y de propiedades farmacocinéticas (ADME/DMPK), teniendo como objetivo la identificación de candidatos más prometedores. Primero, las moléculas son tamizadas *in vitro* para la actividad leishmanicida y ADME, y los compuestos prometedores son entonces optimizados a través de ciclos de síntesis de análogos y cribado multiparamétrico. Compuestos líderes con propiedades superiores (*leads*) siguen para una segunda etapa de optimización, incorporando a las cascadas la evaluación *in vivo* de farmacocinética y eficacia, hasta la identificación de un candidato pre-clínico prometedor. Para llegar a la conducción de estudios clínicos, este candidato debe aún ser sometido a estudios de formulación y toxicología regulatoria bajo buenas prácticas de laboratorio.

Además de las dificultades relacionadas a la enfermedad y sus modelos, hay obstáculos específicos de América Latina que dificultan la búsqueda de nuevos medicamentos para las leishmaniasis. Primeramente, la inversión en investigación es pequeña si se la compara con otras áreas, como el campo de las enfermedades crónicas. Asimismo, la dificultad en la obtención de consumibles, la carencia de esfuerzos multicéntricos y estructurados y la falta de armonización

de los ensayos realizados por diferentes grupos de investigación generan una brecha en la cadena de desarrollo. Muchos resultados prometedores son generados en cribado de distintas fuentes, pero los compuestos prometedores identificados normalmente no progresan a candidatos con perfiles optimizados. En Brasil, solamente el 4% de los estudios clínicos realizados hasta hoy han enfocado en enfermedades desatendidas, un probable reflejo de la falta de inversiones a largo plazo y de capacidades de investigación y desarrollo de fármacos.

Una mejora en este cuadro compromete necesariamente la formación de competencias locales y el trabajo en conjunto de los investigadores por medio de estrategias integradas de investigación. Además, el establecimiento de una política industrial para el sector farmacéutico regional, involucrando la creación de alianzas público-privadas y la continua garantía de recursos, deben proveer soporte a los avances obtenidos frente a las enfermedades tropicales desatendidas. En este sentido, DNDi ha propuesto y divulgado perfiles de candidatos-objetivo (TCP, por sus siglas en inglés) para ayudar en la selección de nuevos compuestos con mayor probabilidad de éxito y ha estructurado núcleos colaborativos de descubrimiento y optimización de compuestos en áreas endémicas (*Lead Optimization Latin*

America Consortium) para fomentar las capacidades regionales.

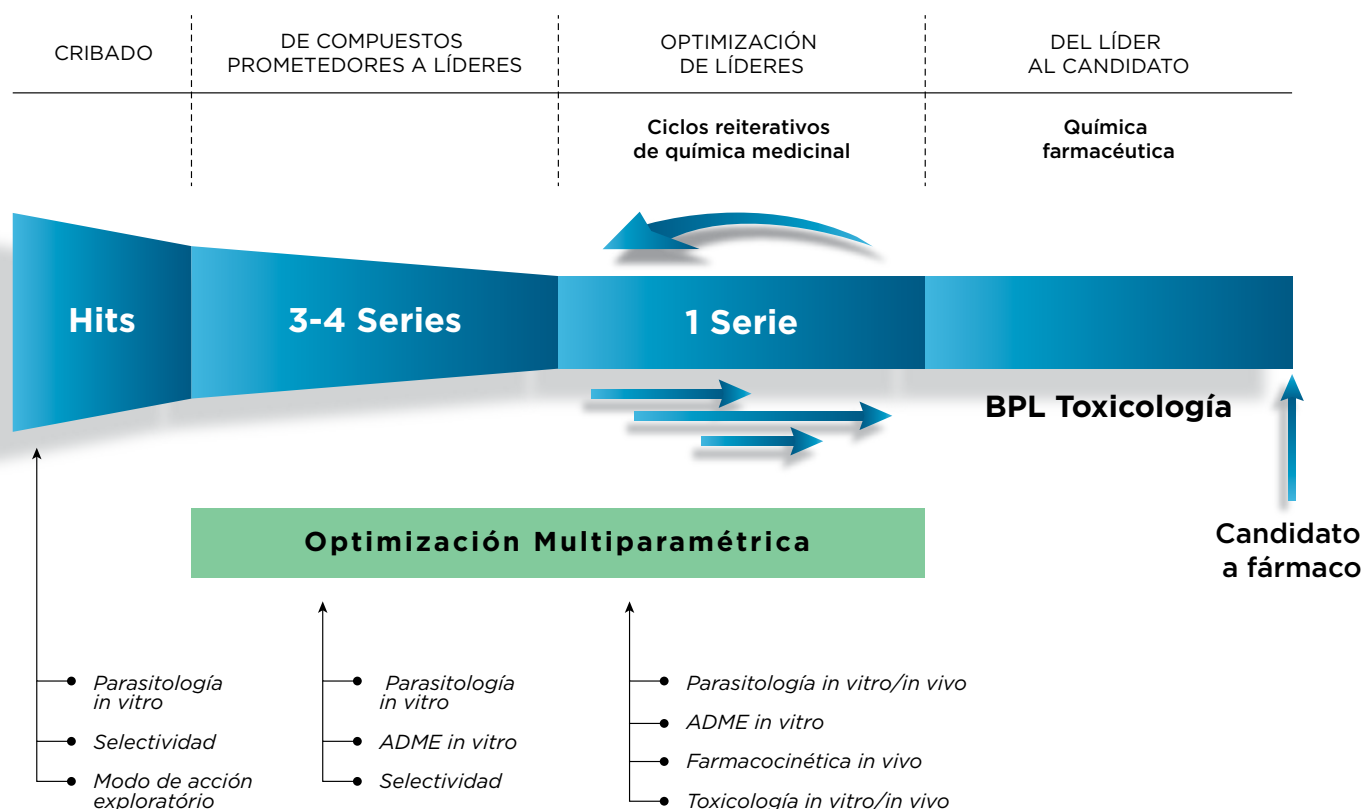
En resumen, ha habido importantes avances en el área y un gran compromiso por parte de grupos de investigación, posibilitando el surgimiento de nuevos compuestos activos, selectivos y bio-disponibles, que ahora avanzan en el *pipeline* de desarrollo. No obstante, el camino a ser recorrido por una nueva entidad química desde el descubrimiento hasta el registro es largo y costoso y las tasas de atrito son implacables. Para maximizar las chances de acceso a nuevos medicamentos por los pacientes olvidados es crucial que todos los agentes involucrados en la investigación para las leishmaniasis mantengan el foco de sus esfuerzos en el entendimiento de la enfermedad y en la mejoría de los modelos pre-clínicos y de las estrategias de investigación, sin olvidar la importancia de la apreciación de la ciencia y de la promoción de un ambiente favorable para la investigación en Latinoamérica.

Referencias

¹Nühs, A., et al. Development and validation of a novel *Leishmania donovani* screening cascade for high-throughput screening using a novel axenic assay with high predictivity of leishmanicidal intracellular activity. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 9, e0004094, 2015.

²Khare, S., et al. Proteasome inhibition for treatment of leishmaniasis, Chagas disease and sleeping sickness. *Nature*, 537, 229-233, 2016.

FLUJO BÁSICO DE OPTIMIZACIÓN DE LÍDERES





Moacir Zini en su taller mecánico,
Ipiranga do Norte, Mato Grosso, Brasil



LA ASOCIACIÓN DE PACIENTES ACOMETIDOS POR ENFERMEDADES OLVIDADAS: UNA OPORTUNIDAD PARA LAS LEISHMANIASIS

MADY BARBEITAS
Coordinadora de la redLEISH
DNDi América Latina



EL CONTEXTO

En la fecha 6 de junio de 2016, en la ciudad de Rio de Janeiro, se realizó el taller “Interfaces entre Movimientos Sociales y ONG en el Enfrentamiento de Enfermedades Tropicales Olvidadas: Prospección de Límites y Potencialidades”. Reuniendo diversos representantes de entidades y movimientos sociales, la actividad formó parte de la programación promovida por DNDi América Latina durante la Reunión Anual de las Plataformas de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas y Leishmaniasis (Plataforma Chagas y redLEISH), antecediendo el DNDi *Innovation & Access - Partners’ Meeting 2016*.

El taller tuvo como objetivo promover un espacio inicial para la discusión e intercambio de experiencias entre diversas entidades actuantes en cuestiones específicas de salud pública y enfermedades olvidadas. Hubo, por ejemplo, una gran presencia de asociaciones de personas afectadas por la enfermedad de Chagas, Lepra y Hepatitis C, de distintas regiones de Brasil y del exterior. Considerando que esas enfermedades son categorizadas como “olvidadas” por enfrentar barreras comunes relacionadas con la falta de investigación, acceso e innovación, evaluamos la pertinencia de construir una agenda integrada para ampliar el conocimiento y la movilización frente a esas enfermedades y buscamos identificar estrategias para garantizar la sostenibilidad de ese espacio de interfaz. De este modo, también aprove-

chamos ese momento para reunir a pacientes afectados por leishmaniasis (tegumentaria y visceral), entre ellos, al Sr. Moacir Zini y su esposa Talita.

BREVE HISTÓRICO DE LOS MOVIMIENTOS SOCIALES QUE HAN CAMBIADO EL RUMBO DE LAS POLÍTICAS PÚBLICAS

La importancia de este taller se vislumbró en la actual coyuntura político-institucional brasileña y también en lo que se observa ser una desmovilización de la sociedad civil. Históricamente, diversas asociaciones se difundieron en el movimiento de lucha contra el VIH/SIDA, que construyó una agenda pautada en los derechos humanos y alcanzó un significativo impacto en términos de políticas públicas. El VIH/SIDA fue, definitivamente, un marco con las aso-

ciaciones de pacientes influenciando directamente en la trayectoria de la enfermedad y en el progreso terapéutico. Acciones judiciales espectaculares abrieron precedentes en la ley brasileña para el acceso gratuito y universal a los antirretrovirales. Menos difundidas que las asociaciones contra el VIH/SIDA, pero no menos eficaces, las asociaciones de pacientes con enfermedades raras en Europa (Eurordis y otras) participan en el proceso de innovación de medicamentos interactuando directamente con industrias, legisladores y comunidad científica. Una de sus hazañas fue el lobby en la revisión de la ley de bioética, culminando con la aprobación de la enmienda conocida como “bebé medicamento” o “hermano salvador”, que permite la generación de un feto para fines terapéuticos¹.

LA PROBLEMÁTICA DE LA LEISHMANIASIS

Los pacientes de leishmaniasis dependen completamente de médicos y profesionales de la salud para las direcciones de tratamiento, reproduciendo sus orientaciones y prácticas. En realidad, médicos y especialistas son los verdaderos responsables de la producción y difusión del conocimiento en leishmaniasis, siendo, por consiguiente, los únicos portavoces de la enfermedad. Consecuentemente, las acciones de enfrentamiento de la enfermedad sólo se dirigen a los contornos biomédicos (búsqueda de esquemas alternativos de tratamiento, qué medicación prescribir en un determinado cuadro clínico o para una determinada

“

*Sientes miedo cuando
llega el día en el
que no puedes tomar más
medicamentos, cuando
llega el día en el que
tienes el medicamento
ante ti y te dices: si lo tomo,
voy a morir, así que es
mejor no tomarlo.”*

Moacir Zini

especie de *Leishmania*) y, raramente, se observan acciones político-sociales organizadas. Eso puede ser explicado por el hecho de que la enfermedad está íntimamente relacionada a bajos niveles de escolaridad en la población y por el factor epidemiológico (poca concentración de casos por municipio, casos dispersos en una vasta extensión geográfica). Otro factor agravante es que la leishmaniasis tiene un débil llamamiento mediático por ser indebidamente conocida como una enfermedad que no lleva a la muerte.

LA EXPERIENCIA DEL SR. MOACIR

Moacir Zini es paciente de leishmaniasis cutánea en su forma más agresiva, la llamada leishmaniasis difusa. Diferentemente de lo que se observa, él convive con la enfermedad hace 26 años, como él mismo explica: *“Mucha gente me pregunta por qué permanecí veintiséis años con leishmaniasis, no existen relatos de casos tan largos. Si uno se contagia con leishmaniasis visceral, la misma te cura o te mata. Entonces se trata de una enfermedad que tarda treinta, cuarenta días y se acabó. Te la olvidas. La leishmaniasis cutánea, lleva uno o dos años y te curas. Ahora bien, la cutánea difusa, que es la mía, tarda más en desaparecer... El primer médico que me diagnosticó dijo en broma: ‘Menos mal que es leish porque si fuera malaria sería peor’. En verdad, no lo sé...”*

Moacir pasó por numerosos tratamientos y sufrió mucho con la toxicidad de los medicamentos, tuvo un infarto, presión alta y paralización del riñón izquierdo. Le pregunto si no tuvo miedo de morir a causa de los remedios: *“Sientes miedo cuando llega el día en el que no puedes tomar más medicamentos, cuando llega el día en*

“

Para el futuro, tenemos que enfocar en proyectos con las alcaldías, llevar conocimiento sobre la enfermedad, capacitar para un diagnóstico rápido y preciso. No es posible que esto exista solamente en las capitales.”

Moacir Zini

el que tienes el medicamento ante ti y te dices: si lo tomo, voy a morir, así que es mejor no tomarlo.” La experiencia de cada paciente es única e intransferible, solo él sabe lo que significa vivir con la enfermedad. Sus necesidades son dictadas por la proximidad que tiene con ella y no siempre estos aspectos son tomados en cuenta por el discurso médico.² Por eso, es importante que los pacientes se unan para exigir sus derechos por la investigación y por mejores medicamentos. La movilización popular es lo que impulsa que las decisiones políticas se hagan reales y sean puestas en marcha como políticas de Estado.

Para dar continuidad al movimiento iniciado durante el taller, un segundo encuentro se llevó a cabo en agosto de 2016 en el contexto de las Reuniones Anuales de Investigación Aplicada en Enfermedad de Chagas y Leishmaniasis del Congreso de la Sociedad Brasileña de Medicina Tropical, que culminó con la creación del Foro Social Brasileño para el Enfrentamiento de las Enfermedades Infecciosas Desatendidas. Moacir

me contó cómo fue este segundo encuentro: *“Fue muy bueno, conocí un poco más sobre la enfermedad, tuve la oportunidad de compartir mi experiencia con otras personas, pero necesitamos más apoyo, invitar a más gente para las reuniones, e intentar hacer alguna cosa concreta. Mostrar que la asociación existe y que queremos participar en las decisiones. Talita y yo intentamos una aproximación con la alcaldía de Ipiranga (Ipiranga do Norte, Mato Grosso), pero como yo soy el único caso, no fue fácil.”* Y de qué manera Ud. ve la creación de ese foro como una oportunidad para la leishmaniasis, le pregunto: *“La leishmaniasis sería una asociación muy débil sola porque son pocas las personas que quieren ser divulgadas. De ahí la importancia de hacerlo en conjunto. Para el futuro, tenemos que enfocar en proyectos con las alcaldías, llevar conocimiento sobre la enfermedad, capacitar para un diagnóstico rápido y preciso. No es posible que esto exista solamente en las capitales.”* La próxima reunión del Foro se celebrará en agosto de 2017, en Cuiabá, y esperamos contar con más voces para la leishmaniasis. El movimiento aún está ganando fuerza, pero, sin duda, ya es una excelente oportunidad para la enfermedad que, hasta ahora, sólo contaba con una asociación en Brasil en beneficio de la leishmaniasis canina.

Referencias

¹ S. Dalgalarondo, « Quelle place pour les associations de malades dans le processus d'innovation médicamenteuse? Le cas des maladies rares », *Revue française des affaires sociales* 2007/3 (nº 3-4), p. 171-191.

² V. Rabeharisoa, M. Callon, « L'engagement des associations de malades dans la recherche », *Revue internationale des sciences sociales* 2002/1 (nº 171), p. 65-73.



Reunión del Foro de pacientes en el Congreso Brasileño de Medicina Tropical, Maceió, Brasil



Foro Web redLEISH

Red virtual de investigadores
en leishmaniasis cutánea.

CONÉCTESE:

<http://platforms.dndi.org/redeleish>

¿Qué es?

El foro web es una Plataforma en línea de fácil acceso que permite la interacción entre los participantes de la Red. Concebida para América Latina, los idiomas principales son el español y el portugués.

Con el foro web es posible:

- Intercambiar informaciones/debatir sobre tratamiento, diagnóstico, estudios clínicos, I+D, acceso a medicamentos y control de la enfermedad.
- Compartir las publicaciones científicas más recientes.
- Circular y comentar noticias de interés.
- Divulgar cursos y eventos.
- Consultar la biblioteca de artículos científicos. y presentaciones de las reuniones anuales.
- Realizar sondeos.

¿Cómo?

- ¡Todo por correo electrónico!
- Envíe un correo electrónico para redleish.coordenacao@dndi.org o regístrese directamente en el sitio <http://platforms.dndi.org/redeleish>



POSTS EN EL FORO WEB

Hasta febrero de 2017



AGRADECIMIENTOS Y CRÉDITOS:

La redLEISH cuenta con el apoyo del Banco Nacional de Desarrollo Económico y Social (BNDES); Ruta N; la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Insumos de Salud del Ministerio de Salud – SCTIE/DECIT, en el marco del Acuerdo de Cooperación y Asistencia Técnica firmado entre el Ministerio de Salud / Secretaría de Ciencia, Tecnología e Insumos Estratégicos (SCTIE), FIOCRUZ y DNDi.

Consejo editorial:

Byron Arana, Joelle Rode, Mady Barbeitas y Marina Boni

Edición:

Mady Barbeitas

Producción:

Julia Alapenha

Diseño gráfico:

Charles Savry y Bruno Silva

Revisión y traducción:

Jayme Fernandes, Joelle Rode, Júlia Alapenha, Mady Barbeitas, Marcela Dobarro, Maria Raquel Barrera y Marina Boni

Fotos:

Joelle Rode (DNDi): P3, Marina Boni (DNDi): P4, foto cortesía (PECET): P6, Paul Koovitz (Unicamp): P8, Mariana Abdalla (DNDi): P10 y Laura Acebal (DNDi): P11

DNDi

Drugs for Neglected Diseases *initiative*
Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas

DNDi Latin America
Rua Santa Heloisa 5
Jardim Botânico
Rio de Janeiro – RJ – 22460-080
Brasil – Tel: +55 21 2529 0400
www.dndi.org

Sede DNDi
15 Chemin Louis-Dunant
1202 Geneva - Switzerland
Tel: +41 22 906 9230
Fax: +41 22 906 9231
www.dndi.org

APOYO:

