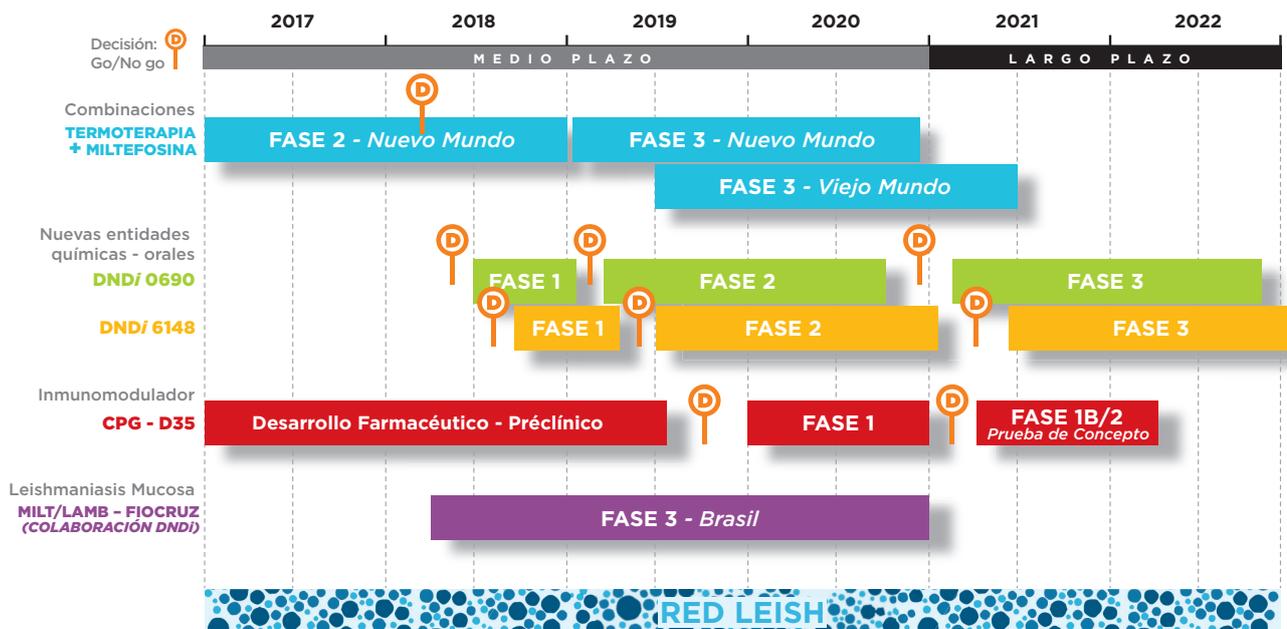


# InfoLEISH

Boletín informativo de la redLEISH-3ª edición

Junio de 2018

## PLANIFICACIÓN DE LAS ACTIVIDADES EN LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN LA DNDi



### Editorial

## RESUMEN DE LAS ACTIVIDADES DE 2017 Y PERSPECTIVAS PARA 2018

Durante el año 2017, el equipo de leishmaniasis cutánea (LC) pudo avanzar en el desarrollo de diferentes actividades conforme esbozado en los planes y estrategia resumidos a seguir:

### ESTUDIO DE COMBINACIÓN

Este estudio apunta a determinar la eficacia y seguridad de una terapia combinada utilizando la termoterapia (TT) (una aplicación, 50°C durante 30") + miltefosina (2.5 mg/kg/día durante 21 días) para el tratamiento de LC no complicada en Perú y Colombia. En 2017, 72 individuos (47 de Perú y 25 de Colombia) fueron reclutados en el estudio.

Un análisis interino realizado por la Junta de Vigilancia de Seguridad de Datos (*Data Safety Monitoring Board - DSMB*) en marzo de 2018, nos permitió continuar con el estudio y comenzar a planificar la Fase III tanto en el Nuevo Mundo como en el Viejo Mundo.

### INMUNOMODULADOR (CPG-D35)

En 2017 quedaron disponibles los resultados del estudio *in vivo* a fin de investigar si el CpG-D35, sea solo o

en combinación con la quimioterapia, conduciría a una mejora en el desenlace de la infección por *Leishmania*, comparado con la quimioterapia sola. Los resultados sugirieron que la administración sistémica de CpG-D35 en combinación con antimoniales no modifica la actividad del inmunomodulador.

### MEDICAMENTOS ORALES

Los esfuerzos de tamizaje y de descubrimiento de drogas para la leishmaniasis visceral (LV) se han expandido desde 2015 e incluyen algunas cepas de *Leishmania* que causan la LC. Dos compuestos mostrando actividad contra la LV y la LC, DNDi 0690 y 6148, fueron nominados en 2016 para su desarrollo preclínico. El DNDi 0690 completó su desarrollo preclínico en 2017 y fue nominado para desarrollo clínico hacia fines de 2017, mientras que el DNDi 6148 lo fue en marzo de 2018. Los estudios de fase I para ambas nuevas entidades químicas (NCE) serán realizados durante 2018, y los resultados serán útiles tanto para LV como para LC. Se esperan nominar otros compuestos, tales como el

DNDi 5561, como candidatos preclínicos hacia fines de 2018 o comienzos de 2019. Continuamos monitoreando el desarrollo de compuestos orales por otros grupos, por ejemplo, 18-Methoxycoronaridina (18-MC) desarrollado por la Hebron Pharmaceutical, en Brasil, y D-121 por Oblita Therapeutic, en Bélgica. El 18-MC ha completado su desarrollo preclínico y está actualmente en la Fase II.

### OTRAS ACTIVIDADES

La DNDi, junto con el Instituto de Salud Carlos III, de Madrid, España, organizó el 6º Congreso Mundial en Leishmaniasis (WL6), que se realizó en Toledo del 16 al 20 de mayo de 2017. En cifras, se puede contabilizar la sumisión de 1526 *abstracts* y 1473 representantes provenientes de 70 países asistieron al WL6.

Participaron más de 250 oradores en un programa científico que incluyó 36 sesiones paralelas, 4 sesiones plenarias, 10 simposios, 2 simposios de consenso, 27 sesiones de comunicaciones orales y 4 sesiones de pósters.

BYRON ARANA -  
DNDi, Ginebra



## Índice

Estudio multicéntrico para evaluación del tratamiento de la leishmaniasis mucosa en Brasil .....	2	una revisión de la literatura a fin de guiar la evaluación <i>in vitro</i> de los compuestos .....	6
Barreras y oportunidades en el diagnóstico de la leishmaniasis mucosa .....	3	Perspectivas ofrecidas por nuevas entidades químicas oralmente activas para el tratamiento de la leishmaniasis .....	8
El panorama general del uso de inmunomoduladores en el tratamiento de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana .....	4	Perspectivas en el acceso a la miltefosina .....	9
CpG-D35: una esperanza para los casos complicados de leishmaniasis cutánea .....	5	Leishmaniasis cutánea en Etiopía - una especie única, vector y reservorio .....	10
Reposicionamiento de medicamentos orales para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea:		Carta de Cuiabá: ¿rumbo a la creación de la primera asociación de pacientes de leishmaniasis? .....	11
		Agradecimientos y créditos .....	12

## ESTUDIO MULTICÉNTRICO PARA EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS MUCOSA EN BRASIL



GLÁUCIA COTA -  
Instituto René Rachou, Fiocruz Minas

Con incidencia creciente y recomendaciones de manejo que se sustentan aun en frágil evidencia científica, la forma mucosa de la leishmaniasis (LM) constituye la condición más desatendida entre las leishmaniasis, sea en relación a las políticas públicas de prevención y tratamiento como en cuanto a la inversión en producción de nuevos conocimientos fácilmente constatado por el reducido número de publicaciones que abordan esta enfermedad. Son varias las cuestiones no resueltas con relación a la LM que dificultan el manejo clínico, entre ellas: la distinción entre las diversas manifestaciones clínicas de la enfermedad; la mejor estrategia diagnóstica y terapéutica; la identificación de los factores de pronóstico y la definición del tiempo necesario de seguimiento luego del tratamiento.

La LM es también la forma más mórbida de la leishmaniasis tegumentaria. Resultante de la diseminación hematogena y linfática de los parásitos del tejido cutáneo para la mucosa, esta forma es capaz de causar alteraciones funcionales y deformidades faciales, lo que explica gran parte de la morbilidad de la enfermedad con reflejo especial en las dimensiones psicológica y social de la vida de los pacientes. En las Américas, la LM representa aproximadamente 4% de los casos de leishmaniasis tegumentaria y, en Brasil, según datos del Ministerio de la Salud /SVS - Sistema de Información de Enfermedades de Notificación - SINAN Net, en 2015 se notificaron 1.195 casos de la enfermedad.

Además de la incidencia significativa, los datos epidemiológicos han revelado también una inesperada mortalidad entre los casos notificados de leishmaniasis tegumentaria en los últimos años. Fenómeno especialmente relacionado a la forma mucosa de la enfermedad, tal observación señala la urgente necesidad de reevaluación de su abordaje actual. El foco principal de la investigación de la letalidad

en la LM es la estrategia de tratamiento vigente, basada aún en los antimoniales pentavalentes, a despecho de su reconocida toxicidad. Aunque la formulación liposomal de la anfotericina B venga despuntando como una alternativa eficaz y menos tóxica, su uso carece de evidencia robusta que sustente recomendaciones asertivas. Menos consolidado aún es el lugar de la miltefosina entre las opciones terapéuticas para LM, con resultados variables entre los pocos estudios disponibles en las Américas. Frente a este escenario y a la urgente necesidad de reevaluación del abordaje terapéutico de la LM, el grupo de investigadores brasileños, con el apoyo de la DNDi América Latina (*Drugs for Neglected Diseases Initiative*) y del Ministerio de Salud de Brasil, propuso y está organizándose para iniciar, en junio de 2018, un ensayo clínico de fase III, abierto, aleatorizado, controlado para evaluación de no inferioridad de la eficacia y seguridad de tratamiento de la LM con miltefosina en comparación con anfotericina B liposomal. Estarán involucrados en este proyecto el Instituto René Rachou-Fiocruz (Belo Horizonte, MG), el Hospital Universitario Júlio Muller (Cuiabá, MS), el Instituto de Infectología Emílio Ribas y el Hospital de Clínicas de la Universidad de San Pablo. El proyecto (*Universal Trial Number* U1111-1205-2372 y CAAE 76644517.4.1001.5091), registrado bajo el número RBR-5r93wn en el ReBEC (Registro Brasileño de Ensayos Clínicos), fue contemplado por la Llamada de Investigación CNPq/Fiocruz - PROEP/PEC N° 16/2017 y recibirá el seguimiento de la Plataforma de Investigación Clínica de Fiocruz.

La elección de la miltefosina como droga a ser evaluada se basó en su disponibilidad por vía oral, posibilidad de uso por pacientes ancianos o portadores de comorbilidades, y evidencia ya acumulada en leishmaniasis cutánea. La opción relativa a la anfotericina B liposomal como tratamiento del grupo de control se justifica por su perfil de

seguridad favorable, en comparación con el antimoniato de meglumina, y datos de eficacia ya disponibles en la literatura. Con la intención de explorar un régimen de tratamiento con anfotericina B liposomal en tan solo 3 administraciones a lo largo de 3 semanas, en este estudio se evaluará también a un pequeño grupo de pacientes bajo este régimen de tratamiento intermitente para una evaluación inicial de seguridad y eficacia.

Los efectos adversos serán monitoreados mediante examen clínico, hemograma y exámenes bioquímicos. Utilizando parámetros previamente definidos para los desenlaces de interés, los pacientes serán evaluados semanalmente durante la fase de tratamiento y, considerando el D1 el primer día de administración del medicamento, el desenlace primario "cura" será definido por el desaparecimiento de señales de actividad inflamatoria en la mucosa y será analizado en dos momentos así definidos: D90  $\pm$  7 días (cura inicial) y D180  $\pm$  14 días (cura definitiva). También se evaluarán las tasas de recaída en seguimiento de 1 año.

Con los resultados de este estudio se espera orientar posibles cambios de recomendación de tratamiento y propiciar la mejora en el manejo de los pacientes acometidos por LM en Brasil.

### Referencias

Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. LEISHMANIASIS TEGUMENTAR AMERICANA - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil. Consulta en 04/09/2017.

Pan American Health Organization, *Leishmaniasis epidemiological report in the Americas, 2015 y 2016.*

# BARRERAS Y OPORTUNIDADES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA LEISHMANIASIS MUCOSA

CIRO GOMES - Universidad de Brasilia  
CLEMENCIA OVALLE - Centro Dermatológico  
Federico Lleras Acosta, Bogotá



La leishmaniasis tegumentaria es un problema de salud pública de expansión global<sup>1</sup>. La enfermedad afecta la piel y membranas mucosas, lo que resulta en alta morbilidad y estigma social. La forma mucosa de la leishmaniasis (LM) resulta a menudo de un cuadro previo de leishmaniasis cutánea no tratada o inadecuadamente tratada<sup>2</sup>. La LM se describe principalmente en las Américas por la asociación de esta forma clínica con *Leishmania Viannia braziliensis*. Esta especie presenta un marcado tropismo por las mucosas, sin embargo, esta manifestación clínica puede ser causada por todas las especies patogénicas de *Leishmania*. La LM presenta largos períodos de evolución, pudiendo resultar en deformidades con desfiguración facial. El tratamiento se realiza con el uso de drogas con un alto perfil de toxicidad, similar a las otras formas de leishmaniasis<sup>3</sup>.

Los factores expuestos arriba justifican la necesidad de un diagnóstico preciso para una pronta intervención terapéutica de la LM (4). En la forma clásica, causada por *L. (V.) braziliensis*, esta puede ser una tarea extremadamente difícil ya que la infección de las mucosas genera una fuerte respuesta inmunológica celular y baja carga parasitaria. Este intenso perfil de respuesta inmune celular y la formación de granuloma en el sitio afectado ayudan en el entendimiento del desempeño de las más clásicas y de las más recientes metodologías de diagnóstico<sup>5</sup>.

Las pruebas que evalúan la inmunidad celular como la intradermorreacción de Montenegro (leishmanina) tienden a presentar pronunciada positividad en estos casos<sup>6</sup>. Este hecho puede ser explicado por el perfil inmunológico celular presentado por pacientes con LM. Las técnicas serológicas presentan resultados conflictivos en el diagnóstico de la LM. En adición, las técnicas inmunológicas creadas para el diagnóstico de la leishmaniasis presentan baja especificidad y la tasa de reacciones cruzadas limita su uso en la práctica clínica.

Las técnicas parasitológicas como el examen directo y el cultivo en medios sólidos o líquidos son altamente específicas. La presencia del parásito confirma la infección en el caso del examen directo. Sin embargo, estas técnicas presentan una sensibilidad limitada, principalmente en la LM causada por *L.V. braziliensis*<sup>5</sup>. El largo período de evolución y la alta respuesta inmunológica cursan con escasez parasitaria, reduciendo así la sensibilidad de los métodos parasitológicos. Es importante resaltar que la adquisición de muestras (fragmentos de mucosa) para realizar estos exámenes puede ser difícil. Las lesiones mucosas profundas, que afectan la faringe y la orofaringe, pueden necesitar técnicas invasivas para el

muestreo. Este hecho es extremadamente limitante para una enfermedad que afecta a poblaciones vulnerables.

El examen histopatológico es una herramienta importante para la investigación de las enfermedades de la piel y las mucosas. Se trata de una prueba con alta especificidad (el hallazgo del parásito confirma el diagnóstico), pero con sensibilidad limitada por los mismos motivos referidos a los exámenes parasitológicos. No obstante, informaciones adicionales como la característica del infiltrado inflamatorio ayudan en el diagnóstico de la enfermedad o en diagnósticos diferenciales. Se puede utilizar coloraciones especiales o la inmunohistoquímica para elevación de la sensibilidad de la prueba. La recolección de muestras para histopatología también presenta el inconveniente de necesitar técnicas invasivas.

Las técnicas moleculares pueden tener una alta especificidad, dada la posibilidad de utilizar blancos moleculares específicos del parásito y al mismo tiempo alta sensibilidad diagnóstica. Las características genéticas de la *Leishmania* pueden ser usadas en favor del proceso diagnóstico. El cinetoplasto, una región específica mitocondrial, está compuesto por una red de ADNn circulares e interconectados que forman el kDNA y corresponde al 30% del ADN celular del parásito. Este kDNA está dispuesto en copias circulares, los maxicírculos y los minicírculos. Los minicírculos se representan por hasta 5.000 a 10.000 copias. El alto número de copias explica la elevada sensibilidad en la detección de este blanco, ya que también se detectarán parásitos fragmentados en las técnicas de reacción en cadena de la polimerase (PCR). La amplificación del gen miniexón por PCR seguido de Polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) ha sido utilizada para el diagnóstico de leishmaniasis mucosa y tiene la ventaja de permitir la identificación de algunas de las especies de *Leishmania*<sup>8,9</sup>. Existen otras técnicas que aumentan la sensibilidad de la PCR como kits de extracción forense y variaciones técnicas de la PCR tales como es la PCR en tiempo real y PCR digital.

Los actuales esfuerzos científicos y tecnológicos apuestan en la biología molecular como herramienta primordial para el diagnóstico de la LM. La relativa complejidad de estas pruebas y el costo involucrado son los principales factores limitantes. Sin embargo, hay que considerar que la PCR es cada vez más accesible a los pacientes afectados. Se trata de una técnica que permite el uso de recolección de muestras no invasivas como *swabs* y raspados. El envío de muestras a centros de referencias ya es una realidad y también un desafío que busca reducir la necesidad de centros de laboratorio

complejos en las partes remotas donde la LM es endémica. A pesar de este avance, la limitación de la sensibilidad aún existe y una parte considerable de los pacientes con LM (5 a 20%) no tendrá el parásito detectable a los exámenes moleculares<sup>10</sup>.

El desarrollo de un examen estándar oro para el diagnóstico de la LM parece una tarea inalcanzable para la evolución científica actual. Los desafíos técnicos y sociales deben ser superados y se requieren inversiones en nuevas estrategias para abordar el problema. A pesar de las dificultades, el diagnóstico de la LM ha evolucionado considerablemente en los últimos 20 años, lo que viene haciendo la terapia más segura y precisa.

Es necesario unir esfuerzos de los grupos de investigación de los diferentes países para lograr validar una prueba diagnóstica a partir de muestras no invasivas.

## Referencias

- 1 Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. Kirk M, editor. *PLoS ONE. Public Library of Science*; 2012;7(5):e35671.
- 2 Gomes CM, Paula NA de, Morais OO de, Soares KA, Roselino AM, Sampaio RNR. Complementary exams in the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. *An Bras Dermatol. Sociedade Brasileira de Dermatologia*; 2014 Sep;89(5):701-9.
- 3 Chapman WLJ, Hanson WL, Hendricks LD. Toxicity and efficacy of the antileishmanial drug meglumine antimoniate in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *Journal of parasitology. Journal of parasitology*; 1983.
- 4 Al-Qahtani MS, Malik NW, Jamil S, Mekki TE. Diagnostic dilemma of primary mucosal leishmaniasis. *Saudi Med J*. 2012 Nov;33(11):1234-8.
- 5 Morais OO de, Sampaio RNR, Gomes CM, de Paula NA, Soares KA, Roselino AM. Complementary exams in the diagnosis of american tegumentary leishmaniasis. *An Bras Dermatol. Sociedade Brasileira de Dermatologia*; 2014;89(5):701-9.
- 6 Antônio L, Schubach A, Marzochi KBF, Fagundes A. Comparison between in vivo measurement of the Montenegro skin test and paper recording. *Int J Dermatol. Blackwell Publishing Ltd*; 2012 May;51(5):618-9.
- 7 Gomes CM, Mazin SC, Santos ERD, Cesetti MV, Bächtold GAB, Cordeiro JH de F, et al. Accuracy of mucocutaneous leishmaniasis diagnosis using polymerase chain reaction: systematic literature review and meta-analysis. *Mem Inst Oswaldo Cruz. Fundação Oswaldo Cruz*; 2015 Apr;110(2):157-65.
- 8 Ovalle Bracho C, Porras de Quintana L, Muvdi Arenas S, Ríos Parra M. Polymerase chain reaction with two molecular targets in mucosal leishmaniasis' diagnosis: a validation study. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2007 Aug;102(5):549-54.
- 9 Ovalle-Bracho C, Diaz-Toro YR, Muvdi-Arenas S. Polymerase chain reaction-miniexon: a promising diagnostic method for mucocutaneous leishmaniasis. *International journal of dermatology*. 2016 May 1;55(5):531-9.
- 10 Gomes CM, Cesetti MV, de Paula NA, Vernal S, Gupta G, Sampaio RNR, et al. Field validation of SYBR® Green- and TaqMan®-based real-time PCR using biopsy and swab samples to diagnose American tegumentary leishmaniasis in a *Leishmania (V.) braziliensis*-endemic area. *J Clin Microbiol. American Society for Microbiology*; 2016 Dec 7;55(2):JCM.01954-16-534.



## EL PANORAMA GENERAL DEL USO DE INMUNOMODULADORES EN EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA

PAULO ROBERTO MACHADO -  
Universidad Federal de Bahía



La leishmaniasis cutánea (LC) y la leishmaniasis mucosa (LM) representan formas importantes de leishmaniasis tegumentaria americana (LTA) causada por la *L. braziliensis*, sea por la frecuencia elevada (LC – superior a 90% de los casos en un área endémica), sea por la agresividad clínica como en el caso de la LM. El tratamiento de estas formas de LTA se viene realizando hace décadas con monoterapia por antimonial pentavalente (Sb<sup>v</sup>), y está asociado a índices crecientes de falla terapéutica. En la actualidad, en el área endémica de Corte de Pedra en el estado de Bahía, la cura con una serie de Sb<sup>v</sup> en dosis elevada ocurre solamente en 55% y 45% de los casos de LC y LM respectivamente. Adicionalmente, Sb<sup>v</sup> es una droga que presenta elevado grado de toxicidad y muchos efectos colaterales, pudiendo solamente ser administrada por vía parenteral, lo que aumenta el impacto socioeconómico de la LTA en las áreas endémicas.

En los últimos años, los avances en el entendimiento de la inmunopatogénesis de la LC y de la LM vienen demostrando que además del factor del parásito, la respuesta inmune inflamatoria exagerada e ineficaz del hospedero posee un importante papel en el daño tisular y consecuentemente en la expresión clínica y dificultad terapéutica de la LTA. Los agentes implicados e identificados hasta el momento son citocinas inflamatorias como TNF e IFN- $\gamma$ , producidas por las células del sistema inmune luego del contacto con el parásito. Aunque estas citocinas sean importantes para los mecanismos de defensa contra la *Leishmania*, su producción en altos niveles posee un impacto deletéreo para el hospedero al contribuir para el intenso infiltrado inflamatorio. Por lo tanto, la utilización de drogas que tengan esas citocinas como blanco puede contribuir para reducir la inflamación y el daño tisular, facilitando así la destrucción del agente parasitario por el hospedero y por un medicamento asociado antileishmaniásico.

En la LC el uso del GM-CSF asociado al Sb<sup>v</sup> tiene por base el conocimiento de 3 mecanismos de acción de esta citocina: (1) activación de los macrófagos, con aumento de su capacidad de destrucción de la *Leishmania*; (2) modulación de la respuesta inmunológica tisular con aumento de la producción de IL-10 – citocina que es capaz de inhibir la respuesta inflamatoria al disminuir (sin abolir) la producción local de IFN $\gamma$  y TNF; (3) estímulo para la cicatrización cutánea al aumentar la actividad proliferativa de las células epidérmicas. En dos ensayos clínicos aleatorizados y

### ENSAYOS CLÍNICOS CON INMUNOTERAPIA REALIZADOS EN LC Y LM

Estudio, Año, Medicamento Testeado	Tipo de Estudio	Forma de Leishmaniasis (n° de pacientes)	Grupo Testeado (% de cura)	Grupo Sb <sup>v</sup> (% de cura)
Almeida <i>et. al.</i> , 1999, GM-CSF intralesional + Sb <sup>v</sup>	Aleatorizado, controlado, doble-ciego	Cutánea (20)	8/10 (80)	6/10 (60)
Lessa <i>et.al.</i> , 2001, Pentoxifilina + Sb <sup>v</sup>	Abierto	Mucosa - refractarios (10)	9/10 (90)	No se aplica
Santos <i>et. al.</i> , 2004, GM-CSF tópico + Sb <sup>v</sup>	Aleatorizado, controlado, doble-ciego	Cutánea (20)	10/10 (100)	5/10 (50)
Almeida <i>et. al.</i> , 2005, GM-CSF tópico + Sb <sup>v</sup>	Abierto	Cutánea - refractarios (5)	5/5 (100)	No se aplica
Machado <i>et. al.</i> , 2007, Pentoxifilina + Sb <sup>v</sup>	Aleatorizado, controlado, doble-ciego	Mucosa (23)	11/11 (100)	7/12 (58)

controlados, tuvimos la oportunidad de demostrar que el uso tópico intralesional o en emplasto del GM-CSF asociado al tratamiento convencional con Sb<sup>v</sup> aumentó el índice de cura de 50% (grupo Sb<sup>v</sup> + placebo) para 80% (intralesional) a 100% (curativo). Además, la asociación Sb<sup>v</sup> + GM-CSF aceleró el tiempo de cicatrización de la úlcera de manera significativa en los dos estudios. Otro estudio en cinco pacientes con LC refractaria (sin cura luego de por lo menos 3 series de Sb<sup>v</sup>) demostró que el uso tópico de una solución de 10 $\mu$ g/ml de GM-CSF aplicada en la lesión ulcerada tres veces por semana, y asociada a una nueva serie de tratamiento con Sb<sup>v</sup> fue capaz de curar todos los casos. El hecho del GM-CSF haber salido del mercado al ser sustituido por el G-CSF impidió temporariamente la realización de nuevos estudios.

En la LM el uso de la pentoxifilina se basa en la inhibición de producción de TNF, citocina inflamatoria producida en alta escala en esa enfermedad y en gran parte responsable por el denso infiltrado inflamatorio encontrado en el tejido mucoso. La LM es una enfermedad de alta agresividad, que en casos más avanzados puede llevar a la completa destrucción del septo nasal, deformidades importantes en la estructura de la pirámide nasal, e incluso obstrucción respiratoria superior y fallecimiento. La pentoxifilina por vía oral en asociación al Sb<sup>v</sup> se utilizó inicialmente en 10 casos refractarios de LM (ausencia de cura luego de por lo menos 3 series

de Sb<sup>v</sup>), obteniendo cura en 90% de los pacientes. Posteriormente, un ensayo clínico aleatorizado y controlado en pacientes con LM vírgenes de tratamiento, mostró un índice de cura de 100% en el grupo que utilizó la asociación en comparación al grupo control que hizo uso de Sb<sup>v</sup> y placebo y cuyo índice de cura fue de 58%. En un estudio reciente y aún no publicado, un número mayor de pacientes de Corte de Pedra viene confirmando el beneficio de la asociación con pentoxifilina en la cura de la LM. Actualmente el Ministerio de la Salud de Brasil recomienda la asociación de la pentoxifilina al tratamiento convencional con Sb<sup>v</sup> en la LM.

En el momento actual la realización de ensayos terapéuticos con asociación de inmunomoduladores y drogas leishmanicidas más nuevas y menos tóxicas, como por ejemplo la miltefosina, está lejos de ser una prioridad. El impacto socioeconómico y psicológico de la LTA en la población de bajos ingresos ha sido subestimado e ignorado a lo largo de los años. Es necesario una mayor concientización de los órganos de fomento y de los gobiernos municipales, estatales y federal para que se produzca una reversión de este cuadro, con políticas de mayor inversión en el control de esta importante endemia. Sin duda alguna terapia multidrogas asociando inmunomoduladores con sustancias de mejor eficacia contra la *Leishmania* aumentará los índices de cura de la LTA, disminuyendo su morbilidad e impacto en las áreas endémicas.

# CPG-D35: UNA ESPERANZA PARA LOS CASOS COMPLICADOS DE LEISHMANIASIS CUTÁNEA

BYRON ARANA - DNDí Ginebra



La finalidad del tratamiento de la leishmaniasis cutánea (LC) consiste en acelerar la cura final, reducir las cicatrices y prevenir la recaída. Un enfoque para el tratamiento es la eliminación de la mayoría de los organismos por medio de la quimioterapia, luego de la cual los mecanismos inmunes del hospedero controlarían a los parásitos remanentes. Otro enfoque para el tratamiento es estimular la eliminación de los parásitos fortaleciendo las respuestas inmunológicas del hospedero por medio de la inmunoterapia. Una combinación de las dos opciones ofrece la mejor oportunidad para el tratamiento.

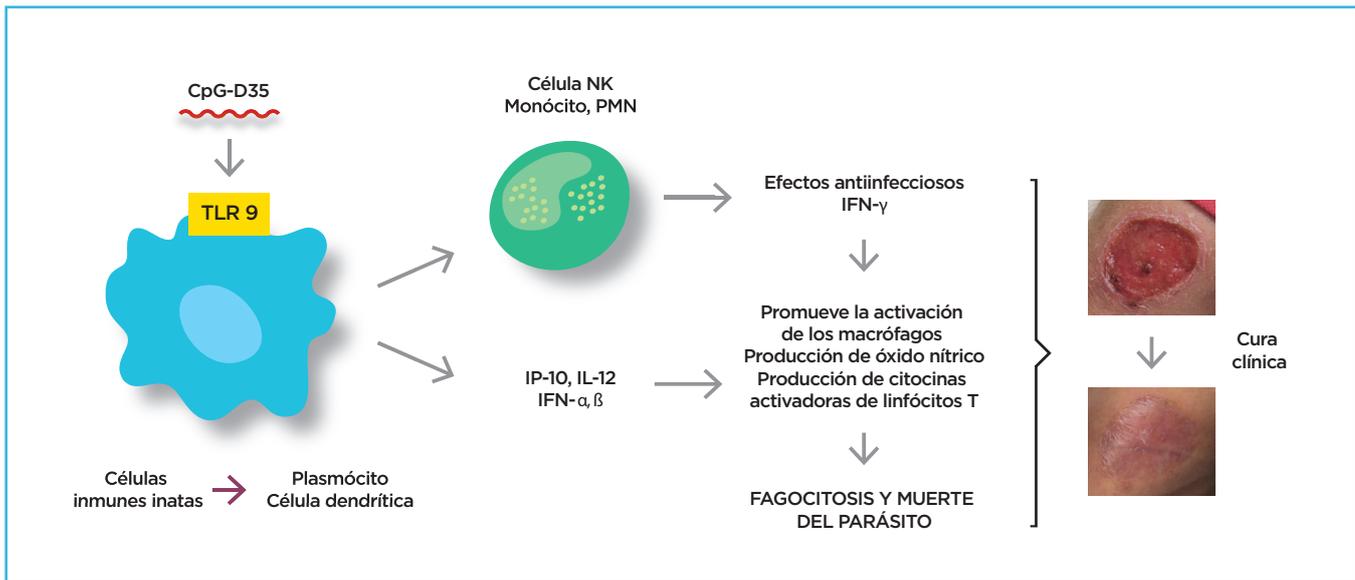
El uso de un modificador de respuesta inmunológica (MRI) en combinación con la quimioterapia es uno de los cuatro pilares de la estrategia de la DNDí para mejorar el tratamiento de LC, especialmente en los casos complicados, es decir, leishmaniasis recidivante, difusa, diseminada y otras formas especiales tales como la leishmaniasis dérmica post-kala-azar (PKDL).

muertos) fueron utilizadas con algunos resultados alentadores en el caso de la PKDL. Sin embargo, la utilización de un MRI específico conlleva un nuevo enfoque para el tratamiento de la leishmaniasis, y al contrario de las drogas antiparasitarias cuyo blanco directo es el parásito, los MRI involucran la maquinaria inmunológica del hospedero y sus regulaciones intrincadas. Por consiguiente, además de los desafíos usuales de producir el MRI y de conducir los clásicos estudios de toxicidad de las drogas, los MRI deben ser testeados en términos de seguridad con relación al tipo, extensión y duración de las respuestas inmunológicas que ellos mismos inducen/modifican, a fin de asegurar que no haga riesgo de estimulación inmunológica descontrolada y de enfermedades autoinmunes.

El oligodeoxinucleótido CpG-D35 (ODN) es un CpG del tipo D agonista de TLR9, que ha sido optimizado para uso humano. Conduce a la activación de las células que dan inicio a las reacciones proinflamatorias que resultan en la producción de citocinas

Trabajamos con la hipótesis de que la adición de moduladores de la respuesta inmunológica innata a la quimioterapia, idealmente orales como la Miltefosina o cualquier otra droga experimental oral en caso de que esté disponible en los próximos años, resultará en la cura acelerada de las lesiones de la piel. La cura acelerada reduciría la superinfección y las cicatrices de LC, y prevendría la leishmaniasis diseminada y mucosa. Otros beneficios hipotéticos incluyen la reducción de la duración y la obtención de mejores resultados de tratamiento, disminución del riesgo de desarrollo de resistencia ulterior a las drogas y reducción de las posibilidades de recidiva o de reinfección.

Varios estudios que se llevaron a cabo durante 2017 han demostrado que la administración sistémica de CpG-D35 en combinación con antimoniales no modificaron la actividad de CpG-D35 ni desencadenaron ninguna toxicidad, no resultando tampoco en cualquier tipo de evento adverso inesperado en monos



Existe amplia evidencia que la respuesta inmunológica por medio de Th1 juega un papel importante en el control de la infección por *Leishmania*. Los receptores del tipo Toll (TLR) ejercen un rol central en esta respuesta y han atraído sobrado interés en el desarrollo de drogas para el control de las enfermedades infecciosas, de las enfermedades autoinmunes y del cáncer, así como para el aumento de la eficacia de vacunas.

Los oligonucleótidos CpG del Tipo D son agonistas altamente específicos de TLR9 y quedó demostrado que obtienen la respuesta inmunológica deseada en ratones y simios infectados con *Leishmania*.

En el pasado, las vacunas BCG y de primera generación (conteniendo parásitos

tales como el interferón tipo I e IL-12. Estos constituyen la columna vertebral de la respuesta que promueve la eliminación de los parásitos intracelulares tales como *Leishmania spp.* El CpG-D35 es el único CpG del tipo D que promueve el tipo exacto de respuesta inmunológica requerida para el control de la infección por *Leishmania*, estimulando las células dendríticas plasmacitoides para que maduren y secreten IFN-γ & α, pero que carecen de efecto sobre las células B con la respuesta resultante Th2 asociada a la mayoría de los CpG del tipo K testeados para otras condiciones.

La propuesta de un enfoque combinado para el tratamiento de la LC brinda un paso importante frente a las monoterapias o terapias combinadas existentes que se valen únicamente de tratamientos antiparasitarios.

sanos expuestos a los dos compuestos. Estos estudios demostraron también que la administración sistémica de CpG-D35, tanto aisladamente como en combinación con antimoniales mejora el resultado clínico en monos con lesiones de LC causada por *L. major*.

Durante los próximos 18 meses, DNDí continuará trabajando a fin de completar los estudios preclínicos y toxicológicos requeridos para demostrar la seguridad del CpG-D35 y así se espera obtener las aprobaciones para iniciar los estudios en humanos hasta fines de 2019. Los esfuerzos para completar el Plan de Desarrollo Clínico y el Plan de Estrategia Regulatoria también están en curso.



# REPOSICIONAMIENTO DE MEDICAMENTOS ORALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA A FIN DE GUIAR LA EVALUACIÓN *IN VITRO* DE LOS COMPUESTOS

JOELLE RODE -  
DNDi/ América Latina



En 2010, la DNDi incorporó a la leishmaniasis cutánea (LC) en su portafolio, e inició un programa destinado a proporcionar tratamientos para la LC de corta duración, seguros, no invasivos, eficaces, accesibles y fáciles de usar en el campo, o al menos destinados a aquellas lesiones causadas por *L. tropica* o por *L. braziliensis*. Como estrategia de corto plazo, el enfoque elegido fue de aprovechar las oportunidades que están al alcance, a fin de identificar los medicamentos utilizados en otras indicaciones, con posibles aplicaciones para el tratamiento de las diferentes formas de LC. Durante 2010/2011 se llevó a cabo una revisión de la literatura con el propósito de compilar evidencias publicadas sobre la actividad antileishmaniásica de las drogas orales ya en utilización o en la última fase

de desarrollo preclínico. Esta revisión se realizó para identificar posibles candidatos para estudios adicionales *in vitro* contra *L. tropica* y/o *L. braziliensis*, utilizando un ensayo validado, a fin de conducir posible(s) ensayos clínicos exploratorios con el (los) candidato(s) elegido(s).

La búsqueda de la literatura se realizó en las bases de datos de Pubmed y Lilacs, resultando en una selección final de 206 publicaciones, a partir de 6.225 referencias, para lectura completa de textos y extracción de datos. No se encontró el resumen de 10 referencias, o bien el texto completo se encontraba en ruso o en alemán. Una actualización realizada en 2012 incluyó 9 publicaciones adicionales. Se recuperaron datos clínicos, *in vivo* e *in vitro* para medicamentos que ya habían sido testeados para la LC en humanos y

la calidad de las evidencias fue evaluada para basar la selección de drogas a fin de realizar evaluaciones adicionales *in vitro*. La **Tabla 1** resume los hallazgos de la revisión de la literatura y el nivel de las evidencias. Las evidencias clínicas fueron clasificadas según el siguiente criterio: Fuerte: eficacia > 60%, o > que el tratamiento estándar; Controvertida: nivel de eficacia variable entre los ensayos clínicos y problemas metodológicos; Débil: eficacia < 60% y/o < que el tratamiento estándar, o nivel de eficacia variable, pero < 60% y/o < que el tratamiento estándar en ensayos aleatorizados controlados.

Los resultados de la revisión de la literatura fueron de cierta manera desalentadores, dado que no surgieron candidatos evidentes ni medicamento(s) consistentemente notable(s). Además, la

**TABLA 1 - RESUMEN DE LA REVISIÓN DE LA LITERATURA Y CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA**

Nombre del Compuesto	Ensayos clínicos		Estudios <i>in vivo</i>		Estudios <i>in vitro</i>	
	Evidencias en ensayos clínicos	Nº ensayos	Evidencia <i>in vivo</i>	Nº estudios	Evidencia <i>in vitro</i>	Nº estudios
Azitromicina	DÉBIL (VM E NM)	8	DÉBIL (La, Lb, Lm)	3	FUERTE (Lm, La, Lb)	3
Cloroquina	DÉBIL	1	Sin evidencia	0	Sin evidencia	0
Clorpromazina	DÉBIL (Relato de casos)	1	DÉBIL (Lm, Lmex, Laeth)	2	FUERTE (Lt, Lm, Lmex, Laeth)	3
Cimetidina	DÉBIL	1	FUERTE (La, Lmex)	2	Sin evidencia	0
Ciprofloxacina	DÉBIL	1	Sin evidencia	0	FUERTE (Lp)	2
Clofazimina	DÉBIL	1	DÉBIL (La, Lm)	1	FUERTE (Lb, Lmex, Lt, Lm, La)	2
Clotrimazol	DÉBIL	2	DÉBIL (La, Lm)	1	DÉBIL (Lt)	1
Dapsona	FUERTE a DÉBIL	5	L.sp ?	1*	DÉBIL (Lm)	1
Doxiciclina	DÉBIL	3	Sin evidencia	0	DÉBIL (Lm)	1
Furazolidona	DÉBIL	1	Sin evidencia	1*	FUERTE (Lchag, Lb, Lm, La)	3
Isoniazida	DÉBIL (combinación + rifampicina)	5	DÉBIL (La, Lm)	1	DÉBIL (La, Lm, Lt)	2
Itraconazol	FUERTE - Controverso	10	FUERTE	1	DÉBIL (Lm)	1
Mefloquina	DÉBIL - Controverso	7	DÉBIL (La)	1	Sin evidencia	0
Metronidazol	DÉBIL	6	DÉBIL (Lm)	1	DÉBIL (Lt)	1
Miconazol	DÉBIL	3	DÉBIL (La, Lm)	1	DÉBIL (Lt)	1
Omeprazol	FUERTE (en combinación)	2	DÉBIL (Lb)	1	Sin evidencia	0
Rifampicina	FUERTE a DÉBIL	13	DÉBIL (Lm)	3	DÉBIL - Controverso (La, Lm, Lt)	4
Terbinafina	DÉBIL	1	DÉBIL (La, Lm)	2	La, Lb, Lmex, Lm - Efecto sinérgico c/ Ketoconazol	4
Fluconazol	FUERTE (con problema metodológico)	2	No incluido		No incluido	
Posaconazol	Relato de caso (fuerte)	1	FUERTE (La)	1	DÉBIL (La, Lm, Lb, Lp, Lmex)	1
Sulfato de Zinc	DÉBIL	1	No incluido		DÉBIL (Lm)	1

**Leyenda** \*texto completo no disponible. LA = *L. amazonensis*; Laeth = *L. aethiopica*; Lb = *L. braziliensis*; Lchag = *L. chagasi*; Lm = *L. major*; Lmex = *L. mexicana*; Lp = *L. panamensis*; Lt = *L. tropica*; VM= Viejo Mundo; NM=Nuevo Mundo.

evaluación de la evidencia clínica se hizo difícil debido a la elevada variabilidad de los contextos donde se realizaron los estudios, así como en virtud de la heterogeneidad de los parámetros clave, como esquemas de tratamiento, evaluación de desenlace, tiempo de cura y otros.

Un panel de expertos externos revisó todos los datos y seleccionó 43 medicamentos / compuestos que mostraban evidencia fuerte o controvertida, sea clínica o preclínica, para ensayos adicionales. Algunos compuestos de los proyectos del portfolio de la DNDi desarrollados para otras enfermedades fueron también incluidos en la lista.

Los ensayos estandarizados *in vitro* fueron realizados en el Imperial College, Londres, utilizando como referencia cepas de *L. tropica* aisladas recientemente de Irán (MHOM/IR/09/UTEH101) y la cepa *L. braziliensis* PER 104/O, aislada de Perú. En resumen, los compuestos fueron testeados para la actividad antileishmaniásica en amastigotes intracelulares utilizando macrófagos diferenciados derivados de médula ósea *in vitro*, (8 días) que fueron infectados de un día para el otro con promastigotes de *Leishmania* (sea de *L. tropica* o *L. braziliensis*) en razón de 10 parásitos para 1 macrófago. Las culturas fueron extensivamente lavadas a fin de remover los promastigotes no fagocitados antes de agregar las drogas a ser testeadas. Luego de 48 horas de incubación, los macrófagos infectados (control) e infectados y tratados, fueron quebrados mediante 0,008% SDS, siendo neutralizada la lisis, y permitiéndose a los amastigotes sobrevivientes transformarse nuevamente en promastigotes. Luego de que las culturas de control alcanzasen densidad suficiente, se cuantificó el efecto de las drogas utilizando el ensayo MTT. Se utilizó el Fungizone como control positivo. La toxicidad de los medicamentos/ compuestos en las células hospederas fue medida por medio de la evaluación del impacto de concentraciones diferentes de medicamento/compuesto en los macrófagos, utilizando la inhibición de proliferación de la línea celular de macrófago RAW 264.7 y el ensayo MTT.

Los resultados demostraron que 29 compuestos no exhibieron actividad mensurable contra *L. tropica* o *L. braziliensis* intracelular, o fueron tóxicos para los macrófagos, mientras que 14 compuestos afectaron la sobrevivencia intracelular de ambos parásitos en grado variable (Tabla 2). Los compuestos más efectivos contra ambas especies de *Leishmania* fueron ravuconazol, itraconazol, HOC y EPL-BS967. Los dos últimos, HOC y EPL-BS967, no fueron tóxicos para los macrófagos; el ravuconazol fue solamente tóxico para los macrófagos en la concentración más elevada que se testeó (30  $\mu$ M) y el



**TABLA 2 - IC50 ( $\mu$ M) DE COMPUESTOS QUE MOSTRARON ACTIVIDAD ANTILEISHMANIÁSICA Y LISTADO DE COMPUESTOS INEFICIENTES**

<i>L. tropica</i>		<i>L. braziliensis</i>	
Compuesto	IC50 ( $\mu$ M)	Compuesto	IC50 ( $\mu$ M)
Ravuconazol	0.006543	Ravuconazol	0.004242
Itraconazol	0.009452	Itraconazol	0.03391
EPL-BS967	0.05981	HOC	0.443
HOC	0.5303	EPL-BS968	1.283
Clotrimazol	1.673	EPL-BS1247	5.194
Fex-sulfona	1.729	Butenafina hidrocliclorídrica	6.108
Clofazimina	1.792	Mefloquina	6.376
Mefloquina	3.849	Fex-sulfona	6.72
EPL-BS1246	4.041	Clofazimina	8.409
Miconazol	4.676	Clotrimazol	8.875
Butenafina hidrocliclorídrica	5.344	Miconazol	13.33
Terbinafina	9.241	Terbinafina	14.71
Cloroquina	9.544	Cloroquina	27.41
Fex-sulfóxido	13.1	Fex-sulfóxido	29.6

**Compuestos ineficientes:** Artesunato, Econazol, Naftidina hidrocliclorídrica, Bacitracin, Enoxacina, Nitazoxanida, Dicloridrato de Cetirizina, Eritromicina, Omeprazol, Ciclopirox olamina, Fex-inidazol, Pirazinamida, Cimetidina, Glibenclamida, Rifamicina, Ciprofloxacina, Griseofulvina, Sulfadiazina de Prata, Clindamicina hidrocliclorídrica, Isoniazida, Tioconazol, Dapsona, Linezolid, Tolnaftato, DNDi 160412, Loratadina, Voriconazol, Doxiciclina, Metronidazol

itraconazol mostró toxicidad en la gama de concentración 30 - 0.04  $\mu$ M.

Estudios adicionales *in vivo* realizados con ravuconazol en modelos animales infectados con *L. tropica*, *L. infantum*, *L. major*, *L. braziliensis* y *L. amazonensis* mostraron actividad variable.

En general, el equipo de Investigación y Desarrollo (I+D), determinó que los resultados obtenidos en los estudios mencionados no brindaron soporte al uso en estudios clínicos de cualquiera de los medicamentos orales tamizados y ya testeados en humanos. Por ejemplo, Ravuconazol mostró el mejor IC50 y

IC90, pero, sin embargo, su eficacia en el modelo animal fue menor que lo esperado. Itraconazol, que es la segunda droga más potente en el estudio *in vitro*, fue testeada de manera extensiva en humanos y su eficacia es cuestionable. Dados estos resultados, se abandonó el enfoque de oportunidades más accesibles de reposicionamiento de medicamentos para la LC, y el tamizaje de compuestos para algunas cepas de *Leishmania* que causan LC fue incorporado dentro de los esfuerzos de descubrimiento de medicamentos para la leishmaniasis visceral.



## PERSPECTIVAS OFRECIDAS POR NUEVAS ENTIDADES QUÍMICAS ORALMENTE ACTIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS



JEAN-YVES GILLON -  
DNDi Ginebra



Laboratorio de síntesis orgánica -  
EPICHEM - Australia

La Leishmaniasis es una enfermedad compleja que resulta en diversas manifestaciones, variando desde úlceras localizadas en la piel (leishmaniasis cutánea) hasta una enfermedad sistémica fatal, caso permanezca sin tratar (leishmaniasis visceral, también conocida como kala-azar). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 1 de 7 personas en todo el mundo vive en áreas endémicas de leishmaniasis, con 600.000 a un millón de nuevos casos por año<sup>1</sup>.

Hasta recientemente, la monoterapia con antimonial durante 20-30 días ha constituido el tratamiento principal. En los últimos 15 años, no obstante, el desarrollo de una formulación liposomal de anfotericina B (AmBisome<sup>®</sup>), de paromomicina y de miltefosina para el tratamiento de la leishmaniasis (todas estas drogas provenientes de otras indicaciones terapéuticas a las que se les ha dado una nueva finalidad) han contribuido significativamente para mejorar el tratamiento en algunas áreas geográficas. Por ejemplo, la implementación de una dosis única de AmBisome<sup>®</sup> para el tratamiento de la leishmaniasis visceral en el Sudeste Asiático fue una herramienta importante en el contexto de la campaña de eliminación en esta región.

El objetivo de corto plazo de la DNDi focaliza en la combinación de drogas a fin de reducir la duración del tratamiento, manteniendo la buena eficacia y mejorando el perfil de seguridad. La combinación de paromomicina con miltefosina ha demostrado ser altamente eficaz en Asia, mientras que el estiboglunato de sodio combinado con la paromomicina es actualmente el tratamiento de primera línea en África Oriental. Sin embargo,

las tentativas de desarrollar una terapia de corta duración con AmBisome<sup>®</sup> y las terapias combinadas con AmBisome<sup>®</sup> en el África Oriental no han tenido éxito debido a su eficacia baja y variable. Además, a pesar de su utilidad, todas estas drogas poseen limitaciones, incluyendo toxicidad, tolerabilidad subóptima, alto costo y, salvo la miltefosina que es oralmente activa, todas ellas requieren administración parenteral. Los pacientes de leishmaniasis aún necesitan opciones terapéuticas más eficaces, más seguras y convenientes.

Se han realizado esfuerzos e inversiones sin precedentes en años recientes a fin de aplicar métodos modernos, nuevas herramientas y tecnologías en la fase de descubrimiento de medicamentos para identificar nuevos compuestos para la leishmaniasis que sean oralmente activos, seguros y accesibles. El tamizaje de bibliotecas de compuestos basado en ensayos *in vitro* resultó en la identificación de compuestos leishmanicidas selectivos. La química medicinal ha permitido entonces mejorar las propiedades "drug-like" mediante modificaciones específicas de su estructura química, manteniendo al mismo tiempo su actividad leishmanicida. Hoy en día, con la participación de varios grupos de investigación, incluyendo a las compañías farmacéuticas de todo el mundo, seis nuevos candidatos a medicamentos con un mecanismo de acción innovador están o estarán disponibles en breve y otros de cuatro clases químicas diferentes se esperan para el futuro cercano. Esto significa abrir potencialmente una nueva era en la Investigación y Desarrollo (I+D) de la leishmaniasis, dado que el conocimiento acumulado ayuda a encontrar candidatos a medicamentos

optimizados y diferenciados. Se espera que esto posibilitará la disponibilidad de nuevos tratamientos efectivos, orales y de breve duración para los pacientes.

Asimismo, con la perspectiva de desarrollo de nuevas drogas orales con modos de acción innovadores, las combinaciones de fármacos constituirán un logro posible. Se espera que la terapia de combinación contra la leishmaniasis maximice los resultados del tratamiento, minimizando al mismo tiempo la posibilidad de desarrollo de resistencia a los medicamentos.

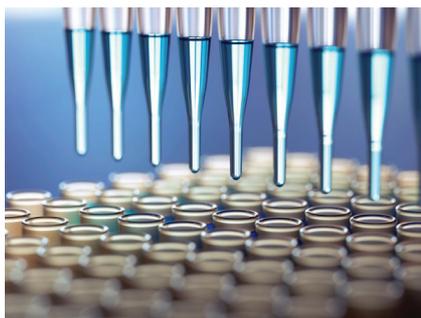
La combinación de dos medicamentos parece más posible en términos de esfuerzos en I+D, costos, seguridad y formulación. Para desarrollo ulterior, dos medicamentos aliados asociados para un curso de tratamiento de 14 días o menos deberían demostrar una ventaja general en el perfil de riesgo/beneficio comparado al tratamiento estándar. Este riesgo/beneficio debería traducirse en eficacia, con mayor seguridad y tolerabilidad, incluyendo a los niños, una baja posibilidad de desarrollo de la resistencia o de resistencia cruzada entre ellos y con los tratamientos existentes, conveniencia de dosaje, mejor aceptación por los pacientes y por los que brindan cuidados de salud, y asequibilidad.

Se espera que la terapia de combinación basada en las nuevas entidades químicas (NCE) emergentes mejore y simplifique el manejo actual de los casos de leishmaniasis. Deben tenerse en cuenta puntos clave al seleccionar el par de fármacos a ser combinados. Los medicamentos aptos a combinación deben poseer un bajo potencial de desarrollo de resistencia cruzada lo que puede ocurrir cuando poseen los mismos blancos biológicos o mecanismos comunes de absorción de fármacos. En esos casos la combinación debe ser evitada. El desarrollo de la resistencia *in vitro* y el tamizaje cruzado deben ser utilizados tempranamente en el proceso de selección, dado que las combinaciones posibles podrán desencadenar diferentes mecanismos de resistencia y ser activas contra cepas resistentes a los demás aliados potenciales.

En lo que hace a la eficacia, los modelos *in vitro* utilizados para el tamizaje e identificación de compuestos leishmanicidas pueden brindar evidencias de sinergia, aditividad de la actividad o antagonismo de los medicamentos, cuando evaluados en pares. Sin embargo, los modelos animales preclínicos pueden ser aún más informativos. Aunque ningún modelo preclínico captura completamente la complejidad de las formas de la enfermedad en humanos y aunque todos estos modelos presentan inconvenientes, han contribuido en gran medida a una mejor comprensión de los procesos fisiopatológicos subyacentes en

la infección por *Leishmania* y a la respuesta del hospedero a la enfermedad. También han ejercido un papel preponderante para la selección de candidatos preclínicos, con base en la reducción de la carga parasitaria en macrófagos en el bazo, el hígado y la médula ósea. Integrando los parámetros farmacocinéticos en los modelos preclínicos, ayuda también al establecimiento de la relación farmacocinética / farmacodinámica para los resultados de actividad y de seguridad y brinda una base para la exposición deseada en humanos. Los datos generados en estos modelos preclínicos deben, no obstante, ser interpretados cuidadosamente, dado que pueden variar entre especies y pueden también diferir en humanos. La ciencia translacional se anticipa en suministrar una mejor comprensión de las brechas posibles entre modelos animales y la aplicación clínica en humanos.

Paralelamente, el desarrollo de nuevos medicamentos y combinaciones dependerá de los resultados de los estudios de Fase I que brindarán datos de seguridad,



Test "checkerboard" para determinar la interacción (sinergia, aditividad o antagonismo) y potencial *in vitro* de dos compuestos cuando utilizados en competición.

tolerabilidad y farmacocinética los medicamentos en voluntarios sanos. El análisis de todos los datos preclínicos y de los datos clínicos de la Fase I servirá de guía para el desarrollo de la combinación elegida a ser testeada en pacientes en términos de eficacia y optimización de la dosis.

Con la expectativa de por lo menos 10 nuevos candidatos a medicamentos de diferentes clases químicas, avanzando hacia el desarrollo clínico, la disponibilidad de una nueva terapia oral, segura y adaptada al campo para la leishmaniasis parece viable para la próxima década.

#### Referencia

<sup>1</sup> WHO | Leishmaniasis. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>. (Acceso en marzo de 2018)

## PERSPECTIVAS EN EL ACCESO A LA MILTEFOSINA

MADY BARBEITAS - DNDi América Latina,  
SERGE SAGODIRA - DNDi Ginebra



La miltefosina como medicamento antileishmaniásico fue desarrollada originalmente por Aeterna Zentaris en colaboración con el TDR (Programa Especial de la OMS para la Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales). En 2002 fue registrada para el tratamiento de la leishmaniasis visceral (LV) en India. El hecho de la miltefosina ser el único medicamento oral disponible para el tratamiento de la LV y de ser relativamente fácil de implementar en sistemas de salud pública, ha llamado la atención de la comunidad científica a fin de extender su recomendación a otras formas de leishmaniasis. En 2013 la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) recomendó también la miltefosina para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea (LC), particularmente para *L. guyanensis* y *L. panamensis*. Con base en ensayos recientes y algunos aún en curso, los especialistas han reconocido el potencial de la miltefosina para su uso en combinación con otros tratamientos actualmente disponibles, o en casos de resistencia a los antimoniales. Sin embargo, la elevación del precio, la falta de registro en países endémicos y el hecho de que esta droga posee solamente un proveedor con certificado de calidad, han limitado el acceso a la miltefosina en los últimos años.

La miltefosina fue desarrollada por Aeterna Zentaris y sus derechos de venta y producción fueron posteriormente transferidos por medio de varias adquisiciones. Bajo la denominación de Impavido®, la miltefosina fue registrada en 2014 en la *Food and Drugs Administration* (FDA) para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea y visceral. En la actualidad, los derechos de marca sobre Impavido® se encuentran bajo una

compañía de nombre Knight Therapeutics, una empresa biotecnológica canadiense. Antes de ser transferida para Knight Therapeutics, Impavido® fue comercializado por Paladin Labs, que formalizó un acuerdo de suministro a un precio preferencial con la OMS. Es necesario identificar fuentes alternativas de Miltefosina, dado que el precio de venta de la Knight Therapeutics es mucho más elevado que el de Paladin.

Mientras que la OMS, Médicos Sin Fronteras (MSF) y la DNDi están tratando de negociar un precio preferencial con la Knight Therapeutics, la OMS realizó un llamado para la producción de Miltefosina. Paralelamente, la DNDi ha realizado esfuerzos para identificar compañías farmacéuticas en Asia que pudiesen estar interesadas en fabricar y proveer una forma genérica del medicamento. El beneficio de este ejercicio fue positivo, ya que varias compañías demostraron interés en fabricar Miltefosina, a pesar de la falta de claridad en cuanto a las previsiones de compra.

Las compañías de genéricos aceptan generalmente invertir en la fabricación de un nuevo producto cuando pueden esperar un retorno de la inversión. Sin embargo, resulta difícil evaluar esto en el caso de la Miltefosina. La cuestión yace en sus reales posibilidades de venta, dado que la población de pacientes de LV es pequeña y el uso de la Miltefosina para el tratamiento de LC no está ampliamente diseminado. A pesar de esta incertidumbre, la DNDi ha conseguido concitar el interés de varias compañías que están comprometidas en entregar los primeros lotes del producto para registro en sus países respectivos hacia fines de 2018. Al menos dos compañías están dispuestas a someter su Miltefosina al procedimiento de precalificación de la OMS y registrarla de manera amplia en países endémicos de LC y LV.

Por otro lado, la DNDi tratará de desarrollar un potencial modelo de proyección de ventas para este medicamento.





## LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN ETIOPÍA - UNA ESPECIE ÚNICA, VECTOR Y RESERVORIO

ERMIAS DIRO -  
Universidad de Gondar, Etiopía  
JOHAN VAN GRIENSVEN -  
Instituto de Medicina Tropical,  
Amberes, Bélgica



Etiopía está localizada en el cuerno de África y posee una meseta elevada, que varía de 1200 a 2700 metros. Las regiones fronterizas también presentan áreas bajas y cálidas. Su población es actualmente de 100 millones de personas y es endémica en lo que se refiere a la leishmaniasis visceral (LV), como a la cutánea (LC). Mientras que la LV se encuentra en las tierras bajas, la LC se restringe a las áreas altas. Los informes publicados sobre la LC se remontan a los inicios del siglo veinte, cuando los soldados italianos sufrieron esta enfermedad. Más tarde, se describieron formas extensivas de LC, antes erróneamente diagnosticadas como lepra lepromatosa. La enfermedad existe probablemente desde mucho más tiempo, ya que se registran nombres específicos en varios idiomas nativos en la mayoría de las áreas. En la lengua amhárica se denomina *Qunchr*.

Cerca de 30 millones de personas se encuentran en riesgo por la LC en Etiopía, con una estimativa de 20-50.000 casos anuales. Una única especie es la causante de LC en Etiopía, la *L. aethiopica*. Salvo por un pequeño bolsón en Kenia, esta especie fue únicamente encontrada en las tierras altas de Etiopía. Excepcionalmente, la LC en Etiopía puede ser causada por otras especies (*L. major*, *L. tropica*, *L. donovani*). La enfermedad es zoonótica, teniendo a los damanes (hyraxes) como reservorios. Se considera que se encuentran involucrados dos tipos de hyraxes: el damán de las rocas (rock hyrax-*Procavia habessinica*) y el damán arbóreo (tree hyrax - *Heterohyrax brucei*) [Figura 1]. Estos animales residen generalmente en peñascos rocosos y son vistos con frecuencia cerca de las villas en las áreas endémicas de LC. En la actualidad se desconoce si otros animales actúan como reservorios. Se encuentran implicados dos vectores: *P. longipes* y *P. pedifer*. Estos flebotomos son vistos, en general, en cuevas y en los alrededores de peñascos escarpados en estrecho contacto con los damanes. Actualmente se desconoce dónde se infectan los humanos. Algunos estudios han indicado que seguramente la infección se produce en los peñascos rocosos durante las actividades al aire libre, y otros estudios han sugerido que podría tratarse asimismo de transmisión peri doméstica. Esta información resulta vital para las actividades de control de la enfermedad. Existen indicios de que la LC se está diseminando hacia nuevas áreas por ejemplo en 2005 fue reportado un brote con una prevalencia de 5% en un área situada a 150 km de la ciudad capital, Addis Ababa. Pero se desconoce si esto se refiere a la propagación del reservorio o del vector.

En Etiopía existen tres formas clínicas de la LC: la leishmaniasis cutánea localizada (LCL), la leishmaniasis mucocutánea (LM) y la leishmaniasis difusa (LD). La LCL es la manifestación más frecuente, en la mayoría de las áreas los niños y los adultos jóvenes

son los más afectados. Resulta interesante que la mitad de las lesiones ocurren en el rostro, contribuyendo a la estigmatización sustancial de los individuos afectados, y a su vez, conectado con la desertión escolar de los niños. En los informes de salud locales, la LM aparece también como relativamente común, dando cuenta de > de 40% de los casos de LC. Tomando en cuenta que un menor número fue reportado en las encuestas epidemiológicas, se supone que la presentación clínica frecuentemente dramática puede referirse a este porcentaje, además de que los pocos tratamientos disponibles se reservan con frecuencia para los casos más severos.

La aparición de lesiones mucosas está generalmente presente junto con lesión (es) en la piel, y con mucha frecuencia las lesiones mucosas se expanden a la piel [Figura 2]. Posiblemente, algunos de los casos de LM se deben a picaduras de flebotomos sobre o cerca de la barrera mucosa (por ejemplo, sobre los labios), o mediante una lesión inicial en la piel que se expande hacia la mucosa. Esto difiere de la situación en América Latina, donde se supone que la LM resulta de la diseminación hematogena a



Figura 1:  
Se considera a los damanes como el reservorio de la LC en Etiopía.



Figura 2: Un caso de leishmaniasis mucocutánea (LM).



Figura 3:  
Un caso de leishmaniasis cutánea difusa (LD).

partir de lesiones en la piel, produciéndose las lesiones mucosas después de la lesión cutánea primaria. En comparación con la LCL, la LM, según consta, responde menos al tratamiento. La LD constituye la forma más severa dado que su desarrollo es crónico y progresivo. Los pacientes con LD fracasan en mostrar una respuesta inmunológica específica contra el parásito y presentan lesiones nodulares altamente parasitarias diseminadas por todo el cuerpo [Figura 3]. La respuesta al tratamiento es con frecuencia limitada, incluso si luego de un tratamiento prolongado puede obtenerse una eliminación parasitológica, los pacientes generalmente sufren recaídas. Solamente unos pocos estudios han apuntado a comprender qué determina las manifestaciones clínicas. Mientras que las respuestas inmunológicas muestran una clara diferencia entre la LCL y la LD, no resulta claro hasta qué punto contribuyen el parásito, la genética u otros factores relacionados al hospedero. Los estudios parasitológicos disponibles no encontraron diferencias claras en las características del parásito dentro del espectro clínico. No obstante, como estos estudios fueron realizados en su mayoría hace muchos años, deberían repetirse con las nuevas y más poderosas tecnologías, con miras a una caracterización más refinada del parásito.

Aunque existe actualmente un programa nacional de LV en Etiopía, falta aún un programa nacional de LC que brinde tratamientos para esta dolencia. Se han desarrollado guías nacionales para el tratamiento contra la leishmaniasis donde se recomienda una variedad de opciones de tratamiento, pero debido a la falta de ensayos clínicos para la LC causada por *L. aethiopica*, las guías claramente establecen como prioridad el desarrollo de recomendaciones basadas en evidencias por medio de ensayos clínicos. Las prácticas actuales de tratamiento para la LCL son la crioterapia, termoterapia e inyecciones intralesionales de antimoniales. Para los pacientes que necesitan tratamiento sistémico, se administran antimoniales por vía intramuscular. La experiencia con miltefosina se limita al uso compasivo a través de los programas de LV, aunque los especialistas sugieran su efectividad, aún debe ser debidamente evaluado.

En general y a pesar del peso sustancial, la LC debido a la *L. aethiopica* ha sido ignorada en gran medida por la comunidad científica y por los formuladores de las políticas de salud. Se hace necesaria más investigación para alcanzar evidencias suficientes y herramientas eficaces para un programa de control efectivo de la enfermedad. Además de un mejor conocimiento sobre el vector, el reservorio y la transmisión, se hace necesario el desarrollo de herramientas adaptadas al campo para el diagnóstico y tratamiento.



## CARTA DE CUIABÁ: ¿RUMBO A LA CREACIÓN DE LA PRIMERA ASOCIACIÓN DE PACIENTES DE LEISHMANIASIS?

MADY BARBEITAS -  
DNDi América Latina



El día 27 de agosto de 2017, la apertura del 53º Congreso de la Sociedad Brasileña de Medicina Tropical (MedTrop) en Cuiabá reunió a estudiantes, profesores, gestores, profesionales de salud y a un pequeño grupo que seguía atentamente la ceremonia: los propios pacientes afectados por las enfermedades que serían discutidas allí.

Abrir espacio para la voz de los pacientes en un evento primordialmente científico es una iniciativa que viene desde la Reunión Anual de las Plataformas de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas y Leishmaniasis (redLEISH) y el 52º MedTrop en 2016. Conscientes de que para enfrentar a las enfermedades tropicales es necesario incluir las necesidades de los pacientes en la definición de pautas para la priorización de la respuesta a estas enfermedades, los coordinadores del 53º MedTrop concedieron nuevamente un espacio en la apertura del evento. Quien se pronunció representando a más de 50 pacientes fue Moacir Antônio Zini, que está hace más de 20 años tratando de leishmaniasis en una de sus formas más agresivas, la cutánea difusa.

Más que pacientes, ellos se convirtieron en protagonistas y miembros del Foro Social Brasileño de Enfrentamiento a Enfermedades Infecciosas y Desatendidas (Foro) que integra a representantes de asociaciones y entidades organizadas por personas que conviven con leishmaniasis, enfermedad de Chagas, hanseníase, hepatitis virales, VIH/SIDA, verminosis y otras tantas enfermedades infecciosas y desatendidas. En un contexto de movilización social y resistencia al progresivo subfinanciamiento del Sistema Único de Salud de Brasil, el Foro nació en la tentativa de unir fuerzas para luchar contra la invisibilidad y el estigma de “enfermedades que ya podrían haber sido eliminadas”, como afirma la Carta de Cuiabá – manifiesto redactado por el Foro y pronunciado en la apertura del Congreso por Moacir.

Una de las metas principales del Foro es promover la educación, comunicación, empoderamiento y desarrollo inclusivo de personas afectadas por enfermedades desatendidas, a fin de orientarlas a luchar por sus derechos, presionando a los dirigentes a ampliar el presupuesto dedicado a las políticas públicas de salud. No obstante, los desafíos para concretar esa meta son muchos y de lo más variados. El primero de ellos se refiere a la propia organización y formalización del Foro. ¿Cómo involucrar de forma efectiva a personas que están dispersas en varias regiones de Brasil? ¿Cómo trazar objetivos comunes para el foro, si cada enfermedad posee sus especificidades y prioridades? Con varios impases y la falta de una comisión organizadora para dirigir las acciones, Moacir Zini decidió aprovechar la repercusión del Foro para articular la creación de una asociación de personas

Apertura del 53º  
Congreso de la  
Sociedad Brasileña  
de Medicina  
Tropical (MedTrop):  
lectura de la  
Carta de Cuiabá  
por el paciente  
de leishmaniasis  
cutánea difusa,  
Moacir Antonio Zini



que viven con leishmaniasis en el Estado de Mato Grosso, segundo estado del país con mayor incidencia de casos de leishmaniasis tegumentaria.

“**Nuestra reivindicación principal es por nuevos tratamientos, por investigación e innovación en los medicamentos**” – dijo Moacir, reclamando que los remedios contra la leishmaniasis son antiguos y causan muchos efectos colaterales, e informó que hoy en día toma una medicación más “adecuada”, la miltefosina, pero que aún no se encuentra disponible en el país.

“  
Mi sueño es que todos  
puedan tener  
mejores oportunidades  
de tratamiento”.

Moacir Zini

Moacir unió fuerzas con el Movimiento de Reintegración de las Personas Afectadas por la Hanseníase (Morhan) y con la Federación de los Trabajadores en la Agricultura del Estado de Mato Grosso (FETAGRI-MT) y comenzó a hacer conferencias de sensibilización en los asentamientos rurales para transmitir su conocimiento y movilizar a más personas por la causa. En Campo Verde/MT, se reunió con el alcalde y el secretario de salud, dio entrevista por radio y televisión y discursó para más de 600 familias, incluyendo a médicos y agentes de salud.

En compañía de su esposa Thalita, Moacir frecuentó la I Conferencia Libre de Vigilancia en Salud que tuvo lugar en Palmas/TO. La Conferencia movilizó a todas las esferas de gestión en salud, desde la Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta las Secretarías Municipales (CONASEMS), para deliberar conjuntamente con la sociedad civil las directrices para la formulación de la política nacional de vigilancia en salud y para fortalecer las acciones de promoción y protección a la salud. Según Thalita, el gran aprendizaje de la conferencia fue percibir la importancia de trabajar en conjunto con

las secretarías de salud. **“Las asociaciones de pacientes deben caminar junto con las secretarías municipales, participando y acompañando los proyectos sociales y la secretaría debe también ayudar en la formación de la asociación.”**

El secretario de salud Rogério Noro del municipio de Ipiranga del Norte en el estado de Mato Grosso cuenta cómo conoció a Moacir y se involucró con la leishmaniasis: **“El señor Moacir es uno de los militantes de ese tema en nuestra región y nos viene ayudando a articular acciones en colaboración con nuestras unidades de salud municipales, como su participación en la Campaña Municipal de prevención a las Hepatitis. Destaco la importancia de la participación del señor Moacir en tal evento, con miras a la divulgación de todas las acciones realizadas por la secretaría y la importancia de prevenirse contra la leishmaniasis.”**

Incluso con todos los esfuerzos de Moacir y Thalita, uno de los grandes desafíos en la leishmaniasis consiste en sensibilizar a las personas que presentan las formas menos complicadas. En las palabras de Moacir: **“tienen una pequeña herida que tratan por 20-30 días y salen curados, o sea, después ni se acuerdan de que tuvieron esa enfermedad”**. No obstante, los casos más graves que presentan recaídas, cicatrices extensas o deformaciones en el rostro acostumbran a permanecer en la memoria, debido al enorme estigma y sufrimiento que causan a la vida de las personas. Sin embargo, estos casos – leishmaniasis cutánea difusa, diseminada o mucosa – son más raros y están diseminados por todo el territorio nacional. Por eso mismo, Moacir y Thalita prefirieron comenzar por el proceso de formalización de la asociación. Consiguieron el apoyo de un abogado, montaron un directorio y están elaborando su estatuto. Una vez creada la asociación, podrán tener acceso privilegiado a otras secretarías de salud del estado e identificar más fácilmente los municipios con mayor número de casos, a fin de promover acciones de concientización y reclutar más miembros.

### Referencia

<sup>1</sup>Datos referentes al año 2016 – SVS, Ministerio de la Salud de Brasil.



# 1º MANIFIESTO DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN EN LEISHMANIASIS MUCOSA

## Contexto:

Lanzado durante el 6º Congreso Mundial de Leishmaniasis (World Leish 6) por los miembros de la redLEISH.

## Objetivo:

- Sensibilizar las autoridades nacionales y la comunidad científica sobre el grave problema de la leishmaniasis mucosa con la esperanza de que más recursos sean destinados a la investigación para esta forma clínica.
- Buscar apoyo en el desarrollo de proyectos clínicos coordinados para generación de evidencias robustas.

## Alcance:

- 143 firmas colectadas.
- Priorización de la leishmaniasis mucosa en la red y estímulo para la realización de un ensayo clínico multicéntrico en Brasil.

## Divulgación:

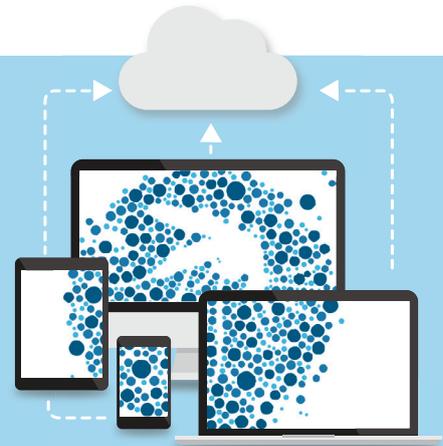
- Eventos científicos (WorldLeish 6, MedTrop 2017, Foro de pacientes)
- Online vía Foro Web (<https://www.abaixoassinado.org/abaixoassinados/37330>)
- Publicación científica (Revista de la Sociedad Brasileña de Medicina Tropical - Edición ene/feb 2018) - <http://www.scielo.br/>

## Foro Web redLEISH

Red virtual de investigadores en leishmaniasis

CONÉCTESE:

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



## 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:

Mady Barbeitas y Marcela Dobarro

### Diseño gráfico:

Bruno Silva y Charles Savry

### Revisión y traducción:

Joelle Rode, Mady Barbeitas, Marcela Dobarro y Marina Boni

### Fotos:

Byron Arana, EPICHEM, Ermias Diro, Fábio Nascimento, Johan van Griensven, Marina Boni y Walter Britto

# DNDi

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

DNDi América Latina  
Rua Santa Heloisa, 5  
Jardín Botánico  
Rio de Janeiro - RJ - 22460-080  
Brasil - Tel: +55 21 2529 0400  
[www.dndi.org](http://www.dndi.org)

Sede DNDi  
15 Chemin Louis-Dunant  
1202 Ginebra - Suiza  
Tel: +41 22 906 9230  
[www.dndi.org](http://www.dndi.org)

## APOYO:

