



LEISHMANIASIS

COOPERACIONES PARA UNA NUEVA GENERACIÓN DE TRATAMIENTOS

Causada por parásitos transmitidos por la picadura del jején, las leishmaniasis tienen un fuerte vínculo con la pobreza, afectando especialmente a aquellos que sufren por desnutrición, viviendas inadecuadas y desplazamientos. Hay múltiples formas de la enfermedad. La más grave, la leishmaniasis visceral (LV), también conocida como kala-azar, es mortal si no se la trata. La leishmaniasis dérmica poskala-azar (PKDL, por las siglas en inglés) y la leishmaniasis cutánea (LC), a pesar de no ser letales, provocan lesiones desfigurantes que dejan cicatrices a largo plazo y traen como consecuencia un grave estigma social.

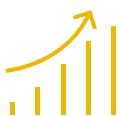
ESTADÍSTICAS SOBRE LAS LEISHMANIASIS



600 MILLIONES
de personas en riesgo de contraer LV en el mundo



2,000 x
más riesgo de desarrollar LV activa en personas con VIH



600,000
-1.2 MILLIONES
nuevos casos de LC cada año

EL DESAFÍO DEL TRATAMIENTO

Es necesario desarrollar con urgencia tratamientos más seguros, asequibles y eficaces para todas las formas de leishmaniasis. Los medicamentos existentes para la LV pueden ser tóxicos, costosos y deben tomarse durante mucho tiempo, exigiendo internación e inyecciones diarias, y la respuesta al tratamiento varía en las distintas partes del mundo. El tratamiento actual para la LC incluye varias de estas mismas desventajas, y emplea fármacos llamados antimonios, que se desarrollaron hace más de 70 años. Los antimonios no se recomiendan en pacientes mayores de 50 años de edad debido a la cardiotoxicidad, y no se pueden administrar a embarazadas o personas con problemas hepáticos o renales.

El objetivo de la DNDi es brindar tratamientos más seguros, más cortos y más asequibles y efectivos para todas las formas de leishmaniasis. A corto plazo, se están desarrollando mejores regímenes de tratamiento usando los medicamentos existentes. A largo plazo, el objetivo es desarrollar una generación totalmente nueva de medicamentos orales.



“ Todos pensaron que era malaria... Mi salud se deterioró y mi peor miedo se volvió realidad: yo era una víctima de kala azar. Mi tratamiento consistió en 34 dolorosas inyecciones, con muchos efectos adversos. ”

Poron Lokoler es un pastor de 15 años de edad y sobreviviente de kala azar del poblado de Kalamrekai, cerca de Kacheliba, en Kenia.

Nuestro objetivo a largo plazo: tratamientos orales totalmente nuevos para las leishmaniasis

Con un sólido consorcio de colaboradores en I+D, entre ellos la Universidad de Dundee, Celgene (hoy parte de Bristol-Myers Squibb), GSK, Pfizer, Takeda Pharmaceutical Company Limited y TB Alliance, la DNDi está trabajando para reemplazar tratamientos antiguos, tóxicos e inyectables para las leishmaniasis por medicamentos orales totalmente nuevos que pueden mejorar drásticamente la vida de los pacientes y ayudar en el esfuerzo para controlar y eliminar la enfermedad.

Con el apoyo financiero del Global Health Innovative Technology Fund, Wellcome, y otros, construimos con nuestros socios una cartera inédita de series líderes y candidatos a fármacos preclínicos y clínicos para las leishmaniasis.

En 2019, el consorcio logró un significativo avance con el desarrollo de compuestos en fase I, en preparación para los primeros estudios de fase II en pacientes. Actualmente hay dos nuevas entidades químicas en desarrollo preclínico y tres pasando por estudios de seguridad de fase I en voluntarios sanos. Complementando los esfuerzos del consorcio de I+D, la DNDi inició una colaboración y acuerdo de licencia con Novartis a principios de 2020 para desarrollar en conjunto el compuesto LXE408, el primero de su tipo, como un potencial nuevo tratamiento oral para la LV.

Mejores tratamientos para la LV en África Oriental

En África Oriental, los pacientes necesitan alternativas al tratamiento estándar actual que consiste en una doble inyección –en especial los niños, que representan una alta proporción de la población en riesgo. Luego de los resultados positivos con el uso de la combinación oral de miltefosina y paromomicina (MF+PM) en el Sur de Asia, la DNDi está haciendo pruebas con MF+PM en un estudio de fase III en siete centros de ensayo en Etiopía, Kenia, Sudán y Uganda. Las inscripciones para el estudio concluyeron en mayo de 2020 con 439 pacientes registrados, de los cuales más del 70% son niños. Los resultados se esperan para mediados de 2021.

“ Nuestra inversión estratégica para brindar apoyo al extenso programa de la DNDi para las leishmaniasis se basa en el compromiso de Wellcome de impulsar la innovación que puede transformar la vida de personas afectadas por devastadoras enfermedades desatendidas. ”

Steve Caddick

Director de Innovación de Wellcome

Coinfección por VIH/LV: recopilación de evidencias para mejores recomendaciones de tratamiento

Las personas que viven con VIH corren un riesgo 2.000 veces más alto de contraer LV. El VIH también aumenta la gravedad de la LV, incrementando las tasas de recaída y el riesgo de muerte.

Con el fin de encontrar una solución de tratamiento, la organización humanitaria MSF comenzó a emplear un régimen compasivo en Etiopía en 2011, combinando anfotericina B liposomal (LAmB, por la sigla en inglés), inyectable, con el medicamento oral miltefosina. Los resultados fueron alentadores.

Para obtener la evidencia científica necesaria, la DNDi y sus socios realizaron un estudio de fase III en 2014 para evaluar tanto esta combinación como LAmB de manera aislada, el tratamiento recomendado actualmente por la OMS. Los resultados publicados en 2019 mostraron que la combinación fue más efectiva que las terapias estándar para el tratamiento de la LV en personas que viven con VIH. Las tasas de éxito subieron a 88% cuando se administró una segunda ronda de tratamiento para la LV a pacientes en los cuales el primer tratamiento no había logrado eliminar (totalmente) el parásito del organismo.

La DNDi y el Instituto de Investigación Rajendra Memorial, en India, hicieron una alianza técnica para un estudio de fase III patrocinado por MSF a fin de evaluar la combinación en Bihar, y la última consulta de seguimiento de pacientes se realizó en mayo de 2019.

Los resultados del estudio realizado en Etiopía fueron presentados a las autoridades nacionales y ahora se están revisando orientaciones a nivel nacional para considerar la adopción del nuevo tratamiento combinado. A nivel internacional, un Grupo de Elaboración de Orientaciones de la OMS debe evaluar las recomendaciones de tratamiento para VIH/LV en 2020.



“ Los pacientes coinfectados con VIH/LV corren serio riesgo de fracasar en el tratamiento de la LV, con consecuencias letales. Los resultados de nuestro ensayo de fase III con la DNDi refuerzan fuertemente la recomendación de este régimen combinado como la estrategia de primera línea para un tratamiento seguro y efectivo de pacientes con VIH/LV en África Oriental. ”

Dr Rezika Mohammed

Profesor asistente de Medicina Interna del Centro de Investigación y Tratamiento de Leishmaniasis de la Universidad de Gondar, en Etiopía

“ Como la PKDL no es letal, suele ser ignorada por los esfuerzos de salud pública, pero nuestra investigación con la DNDi demuestra que el tratamiento temprano de la PKDL será un elemento crucial de cualquier estrategia de salud pública y de erradicación de las leishmaniasis. ”

Dr Dinesh Mondal

Científico sénior del Centro Internacional de Investigación de Enfermedades Diarreicas de Bangladesh (icddr,b)

Leishmaniasis dérmica poskala azar (PKDL): la enfermedad que contraataca

Una vez finalizado con éxito el tratamiento de la LV, los pacientes pueden desarrollar PKDL – lesiones cutáneas en forma de máculas hipopigmentadas y nódulos. Entre el 50% y el 60% de las personas tratadas por LV en Sudán y entre el 5% y el 10% de las personas tratadas por LV en el Sur de Asia presentan PKDL.

Las lesiones de la PKDL contienen el mismo parásito que causa la LV y esto posibilita que continúen transmitiendo la enfermedad a otras personas. Los resultados de un innovador estudio de infectividad realizado por la DNDi y el Centro Internacional de Investigación de Enfermedades Diarreicas de Bangladesh (icddr,b), publicado en 2019, confirman que la PKDL nodular y macular puede contagiar a jejenes. Para confirmar el papel de la PKDL en la infectividad en África Oriental, la DNDi está preparando un estudio similar en alianza con la Universidad de Gedaref, en Sudán.



“ Mi hijo tuvo que darse inyecciones todos los días en el puesto de salud, durante 20 días. ”

Sirane y su hijo Daniel, viven en el área rural de Teolandia, Bahía, en Brasil. Los dos fueron diagnosticados con LC y tratados.

LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN FOCO

Combinación de herramientas existentes para llegar a un tratamiento más corto, más seguro y más efectivo

La DNDi está abocada a encontrar tratamientos más seguros y efectivos para la LC que puedan reemplazar las opciones actuales, que se vienen usando hace casi 70 años pese a los serios efectos secundarios. El uso de una combinación de enfoques terapéuticos existentes puede aumentar la eficacia y reducir tanto la duración del tratamiento como el porcentaje de eventos adversos.

Los resultados preliminares del estudio de fase II de la DNDi realizado en abril de 2019 muestran que la combinación de termoterapia (la aplicación de calor a la lesión de un paciente) y una terapia más corta de miltefosina oral es significativamente mejor que la termoterapia sola para el tratamiento de LC no complicada en las Américas.

Con el apoyo financiero del Ministerio de la Salud y el Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (CNPq, por las siglas en portugués) de Brasil, en este momento se está planificando un estudio de fase III de la combinación en centros de ensayo de Brasil, Perú, Bolivia y Panamá, en alianza con la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz), socia brasileña de investigación de la DNDi.

“ Esperamos que nuestra alianza de investigación con la DNDi pueda confirmar los resultados positivos iniciales de un nuevo tratamiento combinado que ayude a mejorar la vida de personas con leishmaniasis cutánea en América Latina. ”

Marcia Hueb

Investigadora y científica principal del estudio de fase III de LC de la Universidad Federal de Mato Grosso, Brasil

Estímulo a la respuesta del sistema inmunológico para combatir infecciones

En alianza con GeneDesign y con el apoyo financiero del Global Health Innovative Technology Fund, la DNDi se está preparando para realizar los primeros estudios clínicos con un nuevo “modulador inmunológico”, el CpG-D35, para el tratamiento de la LC complicada.

Los parásitos *Leishmania* son capaces de eludir o explotar los mecanismos inmunológicos y persistir en células humanas. El CpG-D35 está siendo desarrollado como un “refuerzo” terapéutico para estimular la respuesta del sistema inmunológico a la infección parasitaria que causa la LC y mejorar la eficacia de los medicamentos existentes.