

Cómo enfrentar la leishmaniasis cutánea

Tratamientos más cortos, seguros y eficaces para
una enfermedad que causa estigma y sufrimiento





Foto: Vinicius Berger/DNDi

Se estima que, cada año, un millón de personas son afectadas por la leishmaniasis cutánea en todo el mundo. Aunque provoca lesiones desfigurantes que pueden llegar a ser incapacitantes, la enfermedad todavía atrae muy poco interés de los gobiernos, la industria farmacéutica y los tomadores de decisiones políticas. La DNDi trabaja para desarrollar tratamientos de corta duración, eficaces, asequibles y adaptados a los pacientes, así como para promover la sensibilización sobre el estigma y la discriminación que afectan a las personas que viven con la LC.

La leishmaniasis cutánea es una enfermedad tropical desatendida transmitida por la picadura de las hembras de los insectos flebótomos, también conocidos como jejenes, infectados por los parásitos *Leishmania*. Las personas afectadas desarrollan lesiones únicas o múltiples en las áreas del cuerpo donde les ha picado el flebótomo, cuyas cicatrices desfigurantes llevan a una vida marcada por estigma social, problemas psicológicos y dificultades económicas.

A pesar de su efecto devastador, la LC aún recibe muy poca atención de la industria farmacéutica, los gobiernos y los sistemas públicos de salud. Los tratamientos actuales continúan siendo prolongados, con altos niveles de toxicidad y no se adaptan a los contextos de las poblaciones afectadas. La *Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Desatendidas (DNDi)* se dedica a desarrollar alternativas terapéuticas seguras, eficaces, asequibles y de corta duración para la leishmaniasis cutánea, con el

fin de mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por esta enfermedad desatendida.

La DNDi trabaja para desarrollar tratamientos de corta duración, eficaces, asequibles y adaptados a las personas que viven con leishmaniasis cutánea.

PANORAMA DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA

Las leishmaniasis abarcan un conjunto de enfermedades provocadas por más de 20 especies del parásito *Leishmania*. Sus principales formas clínicas son la leishmaniasis cutánea, la leishmaniasis mucocutánea y la leishmaniasis visceral (también conocida como *kala-azar*).

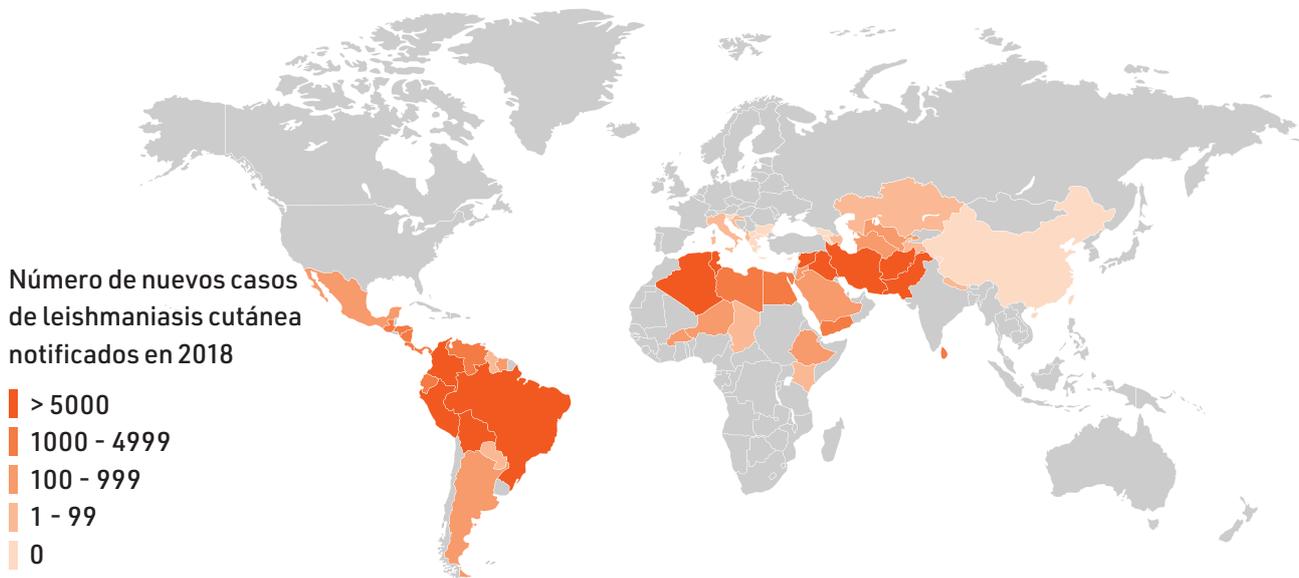
Endémica en 88 países, la leishmaniasis cutánea concentra el 95 % de su impacto mundial en las Américas, en la región del Mediterráneo, Asia Central y Oriente Medio. La enfermedad está directamente relacionada con la pobreza, la deforestación y la urbanización. Las migraciones provocadas por los conflictos armados también pueden generar brotes sucesivos de la enfermedad, ya que aumentan la exposición de las personas a las zonas endémicas.

La leishmaniasis mucocutánea (LMC) genera especial preocupación en América Latina: principalmente en Bolivia, Brasil y Perú, que reportan aproximadamente el 90 % de los casos de la enfermedad, junto con Etiopía. La enfermedad puede manifestarse meses o hasta años después de la cicatrización de las lesiones en la piel y afecta principalmente nariz, boca y garganta, causando la destrucción total o parcial de las mucosas.

Los antimoniales pentavalentes, desarrollados hace más de 70 años, continúan siendo los medicamentos más utilizados para las leishmaniasis cutánea y mucocutánea. Administrado en forma de inyecciones extremadamente dolorosas, el tratamiento puede durar hasta un mes, requiriendo el traslado diario al puesto de salud o extensos períodos de hospitalización, además de la realización de exámenes regulares debido a los altos niveles de toxicidad de los medicamentos. La eficacia de los antimoniales varía según la especie del parásito, el área geográfica, la forma clínica de la enfermedad y el estado inmunológico del paciente. Los efectos secundarios asociados al medicamento sumados a las dificultades de administración dan como resultado una baja adhesión al tratamiento.



DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE NUEVOS CASOS DE LEISHMANIASIS CUTÁNEA²



¹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>

² <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332486/WER9525-eng-fre.pdf?ua=1>

**ESTIGMA Y
DISCRIMINACIÓN:
EL IMPACTO
PSICOSOCIAL DE
LA LEISHMANIASIS
CUTÁNEA**

La leishmaniasis cutánea es considerada una de las más estigmatizantes entre las enfermedades tropicales desatendidas (ETD). Sin embargo, el impacto psicosocial que causa la LC aún tiende a ser subestimado por gobiernos, responsables de políticas públicas y hasta por profesionales de la salud.

Estudios realizados en múltiples países indican que las personas con LC presentan problemas de autoestima, altas tasas de depresión y trastornos de ansiedad. Las lesiones y las cicatrices que provoca la enfermedad comprometen la calidad de vida y la salud mental de los pacientes, quienes sufren con la condena moral, un sentimiento de no pertenencia social y la consecuente vulnerabilidad económica.

La leishmaniasis cutánea puede ser particularmente devastadora para mujeres y niñas en regiones como Medio Oriente. Las cicatrices que deja la enfermedad dificultan la entrada al mercado laboral y socavan la posibilidad de desarrollo profesional. Además, ponen en riesgo un rito de pasaje aún considerado imprescindible en algunas sociedades: el matrimonio³.



Foto: Fabio Nascimento/DNDi

Los territorios en disputa también concentran procesos discriminatorios relacionados con la LC. En Colombia, un conflicto armado que se ha extendido durante más de medio siglo produjo generaciones de soldados afectados por la enfermedad, lo que motivó la creación de un centro de recuperación de leishmaniasis exclusivo para combatientes. Algunos soldados, después de recibir antimoniales, nunca más recuperaron su forma física y su capacidad de reproducción se vio gravemente comprometida debido a los efectos secundarios de los medicamentos.

³ <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2019.01.002>



“
Prefería estar solo y no ver a nadie,
tenía asco de mí mismo.”

Jonas de Jesus, Bahía, Brasil

Foto: Vinicius Berger/DNDi

Cuando le diagnosticaron leishmaniasis cutánea, hace más de 10 años, el agricultor Jonas de Jesús dejó de salir a la calle. Nacido en el distrito de Corte de Pedra, en el interior de Bahía, temía ser discriminado por las heridas que cubrían gran parte de su rostro.

Jonas se sometió a varias modalidades de tratamiento para la LC, interrumpiendo la mayoría debido a

los efectos secundarios, que le costaban días de trabajo en las plantaciones. Durante uno de los ciclos terapéuticos, su esposa, Tatiele, dio a luz a uno de los hijos de la pareja. Dado que ella había contraído la leishmaniasis cutánea en el embarazo, el mayor temor de Jonas era que la enfermedad afectara al bebé. Ni siquiera quería sostener al niño “para que las pieles no se tocan”, hasta que el médico le explicó que la enfermedad no era contagiosa.

La estrategia de la DNDi

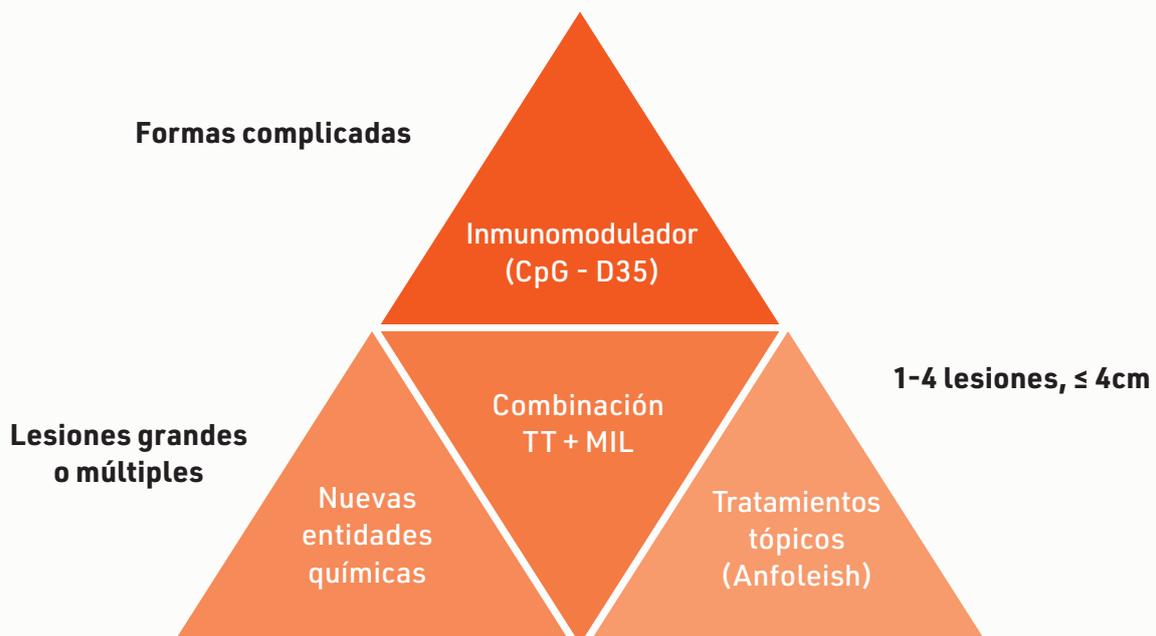
Desde su fundación, hace más de 15 años, la DNDi ha buscado desarrollar tratamientos seguros, efectivos, asequibles, de corta duración y adaptados a la realidad de quienes más lo necesitan. El trabajo de la institución funciona sobre dos ejes:

A corto plazo, busca perfeccionar tratamientos ya existentes, combinando opciones terapéuticas, con el objetivo de mejorar la eficacia y la seguridad, además de reducir el tiempo de administración.

A largo plazo, aspira a desarrollar un tratamiento oral que se adapte a los contextos de las poblaciones afectadas, a partir de nuevas entidades químicas.

ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO PARA LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA

La estrategia terapéutica de la leishmaniasis cutánea se basa en la manifestación clínica. Los tratamientos tópicos pueden tratar lesiones pequeñas en número y tamaño, mientras que los medicamentos orales sistémicos se indican a personas que presentan infecciones mayores o múltiples. Por otro lado, las formas complicadas de la enfermedad –como la leishmaniasis cutánea difusa– podrían beneficiarse con la combinación de tratamientos antileishmania y un modulador de la respuesta inmune, la cual estimularía al cuerpo a eliminar los parásitos remanentes.



A CORTO PLAZO

En 2019, la DNDi concluyó un ensayo clínico de fase II multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad de una combinación de termoterapia con un ciclo más corto de miltefosina, único medicamento oral existente para tratar las leishmaniasis. Una sesión de calor asociada a tres semanas de miltefosina presentó una tasa de cura superior al 80 % en pacientes con leishmaniasis cutánea no complicada.

Un nuevo estudio de fase III, que se puso en marcha en 2020, pretende comparar la eficacia y la seguridad de la termoterapia combinada con miltefosina, con los antimoniales y con la miltefosina administrada sola durante cuatro semanas. Centros de investigación de Brasil, Bolivia, Perú y Panamá llevarán a cabo el ensayo, que podría ofrecer una alternativa terapéutica más segura, accesible y eficaz para personas con leishmaniasis cutánea.



A LARGO PLAZO

Para cumplir con todas las etapas de investigación y desarrollo (I+D), un medicamento puede tardar hasta 20 años para que, finalmente, llegue a las manos de quien más lo necesita. Es un camino bastante complejo, pero puede optimizarse cuando se trabaja de manera colaborativa. La DNDi promueve abordajes abiertos de I+D y fomenta la creación de consorcios internacionales para la innovación en el descubrimiento de medicamentos, incentivando el trabajo conjunto y el fortalecimiento de capacidades para maximizar los resultados.

La organización apoya la integración de capacidades y experiencia de diversos socios durante todo el proceso de I+D, desde el desarrollo de nuevas entidades químicas, pasando por la investigación preclínica, los ensayos clínicos y los estudios de implementación. La DNDi trabaja a través de un modelo alternativo y de I+D, basado en las necesidades de los pacientes y no en la maximización de lucros, promoviendo colaboraciones internacionales para el intercambio de conocimiento y buscando garantizar tanto la innovación como el acceso asequible a nuevos tratamientos.

DESARROLLO DE NUEVOS TRATAMIENTOS ORALES PARA LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA

En los últimos años, la DNDi incorporó el desarrollo de compuestos para LC dentro del alcance del descubrimiento de medicamentos para la leishmaniasis visceral.

Los compuestos DNDI-6148, desarrollados por la DNDi con base en una molécula "hit" de Anacor (actualmente Pfizer), y DNDI-0690, una colaboración con la Universidad de Auckland (Nueva Zelanda), completaron la etapa preclínica e iniciaron los ensayos clínicos de fase I. Los resultados de estos estudios son fundamentales para avanzar en el desarrollo clínico de las dos entidades químicas para la leishmaniasis cutánea.

CpG-D35: ABORDAJE TERAPÉUTICO INÉDITO PARA CASOS COMPLICADOS

No siempre el uso aislado de antiparasitarios es 100 % eficaz en los casos más complicados de leishmaniasis cutánea. La combinación de estos tratamientos con inmunomoduladores puede estimular el organismo del paciente para atacar a los parásitos remanentes.

El inmunomodulador CpG-D35 representa una alternativa a las terapias actuales, concentradas en eliminar únicamente al agente causante de la enfermedad. Los resultados preclínicos ya se han concluido y se espera iniciar la primera fase de ensayos clínicos en humanos en 2021.

ACCESO

En línea con la estrategia de leishmaniasis cutánea, la DNDi trabaja para garantizar que los tratamientos más cortos, seguros, eficaces y no invasivos lleguen a quienes más lo necesitan. Por ello, desarrolla un plan de acceso cuyo objetivo es facilitar la adopción en países endémicos de termoterapia sola o en combinación con miltefosina como primera línea de tratamiento para casos de LC no complicada, reemplazando a los antimoniales sistémicos.

Moacir Zini nació en Ipiranga do Norte, en Mato Grosso, el segundo estado brasileño con mayor incidencia de leishmaniasis cutánea. Afectado desde hace más de 20 años por la enfermedad en su forma difusa, se casó con los pies descalzos, ya que las heridas extremadamente dolorosas le impedían usar cualquier tipo de zapatos.

La toxicidad de los tratamientos recibidos a lo largo de su vida ya le ha provocado un ataque

cardíaco y la pérdida de un riñón. Después de incontables recaídas, Moacir presentó mejoras significativas al tratarse con miltefosina.

Con el apoyo de su esposa, Talita, Moacir Zini organizó la primera asociación de portadores de leishmaniasis del país, la ABRAPLeish, que lucha por la prevención, el diagnóstico temprano, el tratamiento y la reintegración social de las personas que enfrentan la LC.

“

Reivindicamos nuevos tratamientos y más inversiones en investigación e innovación.”

Moacir Zini, Mato Grosso, Brasil



Foto: Mariana Abdalla/DNDi

Nota de condolencias: La DNDi lamenta el fallecimiento de Moacir Antônio Zini, en diciembre de 2020, por complicaciones derivadas de la leishmaniasis cutánea difusa. Más que paciente, Moacir fue un líder: transformó una batalla de dos décadas contra la enfermedad en militancia y fundó la primera asociación brasileña para personas que viven

con leishmaniasis (ABRAPLeish). También participó en diversos eventos científicos y políticos, entre ellos la edición 2016 del DNDi Partners' Meeting, en Río de Janeiro.

Expresamos nuestra solidaridad a los familiares y los amigos de Moacir Zini. Su historia de lucha permanece con nosotros.

Ampliando capacidades de investigación

Para la DNDi, fortalecer e integrar las capacidades de investigación son elementos clave para asegurar el desarrollo de tratamientos orientados por las necesidades de las personas que viven con enfermedades desatendidas. Por esta razón, a lo largo de los últimos 15 años, ha estado apoyando la creación

y mantenimiento de plataformas de investigación que tienen como objetivos identificar desafíos de I+D, mejorar la capacidad de estudios clínicos, facilitar el acceso a tratamientos y estimular políticas y dispositivos regulatorios que brinden una I+D enfocada en los contextos de los países endémicos.

REDLEISH

La redLEISH reúne alrededor de 200 especialistas de 91 instituciones alrededor de todo el mundo, comprometidos en maximizar esfuerzos para combatir la leishmaniasis cutánea. Fundada en 2014, durante un encuentro en Río de Janeiro, la iniciativa ofrece apoyo a la implementación de ensayos clínicos para evaluar nuevas herramientas terapéuticas para las leishmaniasis, promueve la unificación de criterios para llevar a cabo ensayos clínicos y permite el

intercambio de información sobre tratamientos, diagnóstico y desarrollo de investigaciones en LC. Con representantes en 21 países, la red funciona a través de un foro virtual, lanzado en 2015 con el objetivo de facilitar el intercambio técnico-científico; también mediante la publicación de informativos anuales; y de reuniones presenciales, que permiten la identificación de prioridades de investigación y la articulación de proyectos colaborativos.

MIEMBROS DE LA REDLEISH



Todos los miembros - 192



redLEISH

Red de Investigadores
y Colaboradores
en Leishmaniasis

INTERCAMBIO DE DATOS: LC EN GRUPOS ESPECIALES

La redLEISH, en colaboración con el Programa Especial de Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR/OMS), lleva a cabo el proyecto de intercambio de datos sobre la efectividad de los tratamientos de la leishmaniasis cutánea en niños menores de 10 años y adultos mayores de 60 años, grupos poco representados en ensayos clínicos y para quienes las recomendaciones terapéuticas no están bien definidas. Con diez centros de referencia participantes en 4 países –Bolivia, Brasil, Colombia y Perú–, la investigación pretende ofrecer evidencias y recomendaciones a los programas nacionales de leishmaniasis para el manejo de casos especiales.

NUEVOS CAMINOS TERAPÉUTICOS PARA LA LEISHMANIASIS MUCOCUTÁNEA

En 2018, después de la identificación de la leishmaniasis mucocutánea como una prioridad en la investigación, miembros de la redLEISH propusieron un ensayo clínico de fase III para evaluar la eficacia y la seguridad de la miltefosina y de la anfotericina B liposomal para el tratamiento de la enfermedad.

Coordinado por el Instituto René Rachou (IRR/Fiocruz), el estudio cuenta con la colaboración del Hospital Universitario Júlio Muller (Cuiabá/Mato Grosso), del Instituto de Infectología Emilio Ribas, del Hospital de Clínicas de la Universidad de San Pablo, de la Plataforma de Investigación Clínica de Fiocruz y de la DNDi América Latina.



“
Sufrí 10 años sin poder hablar, comer bien y sin dinero para volver al médico.”

Eusebio Alvarado, Lima, Perú

Foto: Vinicius Berger/DNDi

La lucha de Eusebio Alvarado contra la leishmaniasis mucocutánea ya cumple casi una década. La enfermedad afectó su garganta, impidiendo su alimentación y cualquier tipo de tratamiento oral. Después de alcanzar un estado crítico, fue llevado de San Pedro de Cachora, distrito del sur de Perú, al Hospital Cayetano Heredia, socio de la DNDi en la capital, Lima. Al principio, el único medicamento posible para Eusebio fue la anfotericina B intravenosa. La reducción de la hinchazón, sin embargo, ya le permite balbucear algunas palabras y comer. Eusebio permanece bajo atenta supervisión hasta concluir el tratamiento.

DNDi AMÉRICA LATINA

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

DNDi AMÉRICA LATINA
Rua São Jose, 70 - Sala 601 20010-020
Centro, Rio de Janeiro, Brasil
Tel: +55 21 2529 0400

DNDi SEDE
15 Chemin Louis-Dunant
1202 Ginebra, Suiza
Tel: +41 22 906 9230
Fax: +41 22 906 9231

ndni@ndni.org
www.ndni.org
www.ndnial.org

 twitter.com/dndi_espanol
 twitter.com/dndi
 facebook.com/dndi.org
 linkedin.com/company/dndi

 youtube.com/dndiconnect
 instagram.com/drugsforneglecteddiseases
 Suscríbese al boletín de la DNDi:
ndni.org/newsletter

Organización de investigación y desarrollo sin fines de lucro, la DNDi trabaja para proporcionar nuevos tratamientos a las poblaciones desatendidas que viven con leishmaniasis, enfermedad de Chagas, hepatitis C, VIH pediátrico, filariasis, micetoma y enfermedad del sueño.

Imagen de portada: Paciente en tratamiento en el Hospital Cayetano Heredia, en Lima, Perú. Vinicius Berger/DNDi.

Publicado en diciembre de 2020. Todos los derechos están reservados a DNDi. El documento se puede utilizar libremente, con indicación de la fuente. Este documento no está a la venta y no puede utilizarse con fines comerciales. Las solicitudes de permiso para reproducir o traducir este documento, en parte o en su totalidad, deben dirigirse al departamento de Comunicación de la DNDi.

DNDi ÁFRICA ORIENTAL

Tetezi Towers, 3rd Floor, George Padmore Road,
Kilimani, P. O. Box 21936-00505, Nairobi, Kenia
Tel: +254 20 3995 000

DNDi RDC

Avenue Milambo, no.4, Quartier Socimat,
Commune de la Gombe, Kinshasa,
República Democrática del Congo
Tel: +243 81 659 79 95

DNDi SUR DE ASIA

PHD House, 3rd Floor, 4/2 Siri Institutional Area,
New Delhi 110016, India
Tel: +91 11 4550 1795

DNDi JAPÓN

3F Parkwest Bldg, 6-12-1 Nishi-Shinjuku,
Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japón
Tel: +81 (0)3 6258 0303

DNDi SUDESTE DE ASIA

L10-7, Menara Sentral Vista, 150,
Jln Sultan Abdul Samad, Brickfields 50470,
Kuala Lumpur, Malasia
Tel: +60 3 2716 4159

DNDi AMÉRICA DEL NORTE

40 Rector Street, 16th Floor,
New York, NY 10006, EE.UU.
Tel: +1 646 215 7076

OFICINA CONJUNTA SUDÁFRICA (DNDi y GARDP)

South African Medical Research Council
Francie van Zijl Drive, Parow Valley
Cape Town, 7501, Sudáfrica

Agradecemos a los donantes del Programa de Leishmaniasis Cutánea:



FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz