

InfoLEISH

Boletín informativo de la redLEISH-1ª edición

Mayo de 2016

editorial

UNA BREVE HISTORIA DE LA CREACIÓN DE LA RED

La Red de Investigadores y Colaboradores en Leishmaniasis - redLEISH - comenzó a estructurarse en 2013 con la identificación de investigadores y de instituciones de referencia en el manejo de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana (LTA) en varios estados de Brasil. Incluso en 2013 y en la primera mitad de 2014, representantes de DNDi visitaron los centros con el objetivo de mapear las capacidades para la conducción de ensayos clínicos en LTA.

La redLEISH fue oficialmente lanzada durante el primer encuentro que fue realizado en septiembre de 2014 en Rio de Janeiro y contó con el apoyo del Ministerio de Salud de Brasil y de la Fiocruz. Los principales objetivos de la red son ofrecer soporte a la implementación de ensayos clínicos para la evaluación de nuevas herramientas terapéuticas para la leishmaniasis y promover el intercambio de conocimientos técnicos y científicos entre sus participantes.

A partir de la segunda mitad de 2014, con el apoyo de socios como Ruta N y del Programa de Estudios y Control de Enfermedades Tropicales (PECET) en Colombia, nuevos centros de investigación y colaboradores del país pasaron a integrar la red. Como fruto de esta alianza, nuestro segundo encuentro se llevó a cabo en julio de 2015 en la sede de Ruta N en Medellín, Colombia. Los países representados en la reunión fueron: Bolivia, Brasil, Colombia, Guatemala, México, Panamá, Perú y Venezuela, además de la OPS, el TDR/OMS y FIND.

Para apoyar sus actividades, la red cuenta con un comité que se reúne virtualmente cada dos meses, conformado por expertos de diversas instituciones de referencia.

La red sigue creciendo e incorporando nuevos miembros y, para mejorar la integración e interlocución, en octubre de 2015 fue creado el Webforum: un espacio virtual para compartir experiencias e informaciones relativas a la investigación y desarrollo de nuevos tratamientos y herramientas diagnósticas para la leishmaniasis.

Es con este espíritu que hemos elaborado nuestro primer Boletín Informativo Anual: INFOLEISH.

¡Buena lectura!

MADY BARBEITAS
Coordinadora de la redLEISH
DNDi - Rio de Janeiro, Brasil

PERFIL DEL PRODUCTO OBJETIVO PARA LEISHMANIASIS CUTÁNEA:

CARACTERÍSTICA	IDEAL	ACEPTABLE
• ESPECIES OBJETIVO •		
Respuesta terapéutica dependiente de la especie	Todas las especies de <i>Leishmania</i>	<i>L. tropica</i> y <i>L. braziliensis</i>
• SEGURIDAD •		
Necesidad de monitoreo de Seguridad	Ninguna	Nivel de atención primario
Tolerabilidad Criterio común de terminología para el evento adverso ¹	Bien tolerado Todas las reacciones adversas < grado 1	Bien tolerado en > 95% de los pacientes, < 5% de reacciones adversas sistémicas > grado 2, < 30% de reacciones adversas locales > grado 2, No mortalidad causada por el tratamiento
Contraindicación	Ninguna	Pueden ser evaluado en el nivel primario de atención
Uso durante el embarazo	Uso seguro durante el embarazo y lactancia	Categoría B2 ²
• EFICACIA •		
Curación clínica completa 3 meses después del inicio del tratamiento ³ .	>95% de los pacientes	60% para <i>L. tropica</i> 70% para <i>L. braziliensis</i>
Cicatriz	Cicatriz mínima	No es peor que la curación espontánea
Prevención de recaídas y de la forma recidivans	Ninguna recaída / forma recidivans / LM	Tasa de recaída / forma recidivans / LM < 5% hasta 1 año
Confirmación parasitológica de eficacia	No	No
• ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN •		
Vía de administración	Tópica / oral	No-parenteral o pocas dosis si parenteral
Tiempo de administración	14 días (Tópico), < 7 días (Oral), No (Parenteral)	28 días (Tópico), 2x/día por 28 días (Oral), 3 inyecciones (Parenteral)
• POBLACIÓN OBJETIVO •		
Edad	Sin restricciones	>9 meses de edad
Pacientes inmunocomprometidos	Sí	No
• CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO •		
Estabilidad	No cadena de frío Estable al menos 3 años a 37°C	2 años entre 4 a 8°C
• COSTO •		
Costo por tratamiento	US\$ 5	US\$ 50

1. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0

2. Los estudios en animales no demostraron riesgo fetal, y tampoco hay estudios controlados en mujeres embarazadas;

3. Criterio de curación: Re-epitelización completa (100%)/aplanamiento de las lesiones

Editorial: Una breve historia de la creación de la red	1
El perfil del producto objetivo para la leishmaniasis cutánea	1
La estrategia de DNDi a largo plazo para la Leishmaniasis Cutánea: avances y retos	2
Estudio Anfoleish	3
Estudio de combinación de la termoterapia y la miltefosina	4
La etiología de la leishmaniasis cutánea en distintas áreas de Brasil	5
Reto: prueba rápida para el diagnóstico de leishmaniasis cutánea	6
Entrevista: La OMS en la lucha global contra la leishmaniasis	7
Obstáculos para el acceso a los medicamentos contra la leishmaniasis	8
Estrategias para mejorar el acceso y la disponibilidad de los medicamentos antileishmaniásicos en la región de las Américas	9
Un día en el centro de salud Dr. Jackson Lopes da Costa - Bahía	10
Conozca el Webforum de la redLEISH	11
Agradecimientos y créditos	11



LA ESTRATEGIA DE DNDi A LARGO PLAZO PARA LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA: AVANCES Y RETOS

JEAN-ROBERT IOSET
Gerente de Descubrimiento
de fármacos
DNDi - Ginebra



La leishmaniasis cutánea (LC) está presente en todo el mundo: el 90% de los casos ocurre en algunos países de Oriente Medio (Irán, Siria, Arabia Saudita y Afganistán) y de América Latina (Perú y Brasil). La LC tiene una incidencia estimada de entre 0,7 y 1,3 millones de casos por año, la mayoría en niños. Puede presentarse en forma diseminada y provocar una enfermedad debilitante generalizada en pacientes inmunocomprometidos (por ejemplo, pacientes con VIH).

Al ser una enfermedad relacionada con la pobreza, genera efectos devastadores en las comunidades locales, incluyendo el déficit educativo, las pérdidas económicas y el estigma social en poblaciones que ya viven con recursos limitados. Sólo unos pocos pacientes tienen acceso a tratamiento, incluyendo la anfotericina B, los antimoniales, la miltefosina y la termoterapia, que dejan todavía mucho que desear en términos de eficacia, seguridad y facilidad de administración. La Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas - DNDi (por su sigla en inglés) pretende llenar este vacío y desarrollar nuevos tratamientos a corto plazo, seguros, eficaces, asequibles y adaptados a las necesidades del campo.

DNDi ha decidido, de manera pragmática, concentrar sus esfuerzos en el desarrollo de tratamientos predominantemente dirigidos contra las especies *L. tropica* y *L. braziliensis*, debido a su asociación con formas clínicas más graves y por su importancia en la salud pública. Los esfuerzos de Investigación y Desarrollo (I+D) de DNDi pueden dividirse esquemáticamente en dos categorías:

1 - Proyectos a corto plazo: consisten en la implementación de estudios clínicos con el objetivo de optimizar los tratamientos disponibles por medio de nuevas formulaciones (por ejemplo, la formulación tópica de la anfotericina B, estudio Anfoleish) o de combinaciones de tratamientos existentes (estudio de combinación de termoterapia y miltefosina). Estos ensayos clínicos serán presentados en los artículos siguientes.

2 - Proyectos a largo plazo: se concentran en identificar y desarrollar nuevos candidatos a fármacos activos por vía oral que puedan avanzar rápidamente para la fase clínica.

El objetivo de esta estrategia es cambiar radicalmente el paradigma de tratamiento de la LC, proporcionando un tratamiento oral más eficaz (idealmente más de 95%), más seguro (con buena tolerabilidad, sin efectos adversos graves, sin o con poca necesidad de monitoreo y que este se pueda realizar en centros de atención primaria de salud) y de corta duración (menos de 7 días). Los candidatos potenciales son identificados mediante el tamizaje de medicamentos ya aprobados para otras indicaciones terapéuticas (enfoque de reposicionamiento de medicamentos) o por medio de una evaluación de compuestos oriundos del desarrollo de candidatos pre-clínicos para el tratamiento de la leishmaniasis visceral (LV) en DNDi.

La organización sigue colaborando con algunos institutos de investigación (Imperial College, London School of Hygiene and Tropical Medicine) y también con el Instituto de Investigación del Ejército Walter Reed, que proporcionan una gama de modelos *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de la efectividad de fármacos. Hasta el momento, solamente pocos compuestos, todos provenientes de tres series químicas distintas que hacen parte del portfolio pre-clínico de DNDi para LV, mostraron resultados prometedores de eficacia *in vivo*. Otros estudios están en curso para evaluar mejor la eficacia (potencial de cura) de estos fármacos en regímenes de dosificación alternativos.

Uno de los retos pre-clínicos más importantes en la identificación y desarrollo de nuevos candidatos para el tratamiento de la LC es la falta de modelos animales validados para la evaluación de eficacia. Existen algunos modelos animales (principalmente roedores) que son comúnmente utilizados por varios laboratorios. Sin embargo, ninguno de estos modelos ha demostrado simular

satisfactoriamente la infección causada por LC en los seres humanos, puesto que difieren significativamente de estos últimos con respecto a la respuesta inmunológica a la infección y a las manifestaciones clínicas.

Varios parámetros pueden tener un impacto significativo en el éxito de estos modelos para la evaluación de la eficacia de los fármacos en fase de prueba, incluyendo el tipo y el estado inmunológico del animal, las especies y cepas de *Leishmania* utilizadas para causar la infección, el tamaño del inóculo y el método utilizado para cuantificar la infección en el final del tratamiento. Los pocos parámetros mencionados arriba - entre otros, ya que esta lista no es exhaustiva - tendrían que ser evaluados y estandarizados en el proceso de validación del modelo animal.

La escasez de datos clínicos que podrían ser utilizados como referencia en el desarrollo de modelos animales predictivos de la eficacia de fármacos, para no hablar de su casi ausencia cuando se trata de medicamentos a ser administrados por vía oral, constituye actualmente una deficiencia clara. En este contexto, se espera que el desarrollo y una eventual transición de nuevos candidatos a fármacos para la fase clínica puedan apoyar la validación de modelos animales mejores y más predictivos de la eficacia de los medicamentos.

Referencias

Página web de DNDi: <http://www.dndi.org/diseases-projects/leishmaniasis> (información sobre la enfermedad, la estrategia institucional y los proyectos desarrollados)

Mears ER, Modabber F, Don R, Johnson GE. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 3;9(9):e0003889. doi: 10.1371/journal.pntd.0003889. A Review: The Current In Vivo Models for the Discovery and Utility of New Anti-leishmanial Drugs Targeting Cutaneous Leishmaniasis. <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003889>



ESTUDIO ANFOLEISH

Seguridad, farmacocinética y eficacia de Anfoleish para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea no complicada en Colombia

Anfoleish es una crema a base de Anfotericina B al 3%, que fue desarrollada por el Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales (PECET)/ Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia y HUMAX Farmacéutica, también en Medellín, como una alternativa terapéutica local para el manejo de la leishmaniasis cutánea no complicada.

Este es un estudio clínico fase Ib/II, aleatorizado, no comparativo. El ingreso de pacientes se realiza en dos sitios: Centro de Recuperación para Leishmaniasis, Bonza, Colombia y PECET.

El estudio tiene dos fases. El objetivo de la primera fase es evaluar la seguridad y el perfil farmacocinético de la Anfotericina B tópica aplicada por 28 días. En la segunda fase el objetivo es evaluar la eficacia del tratamiento en los dos regímenes propuestos bajo medida por la proporción de pacientes que cumplan con los criterios de cura inicial al día 90 (D90):

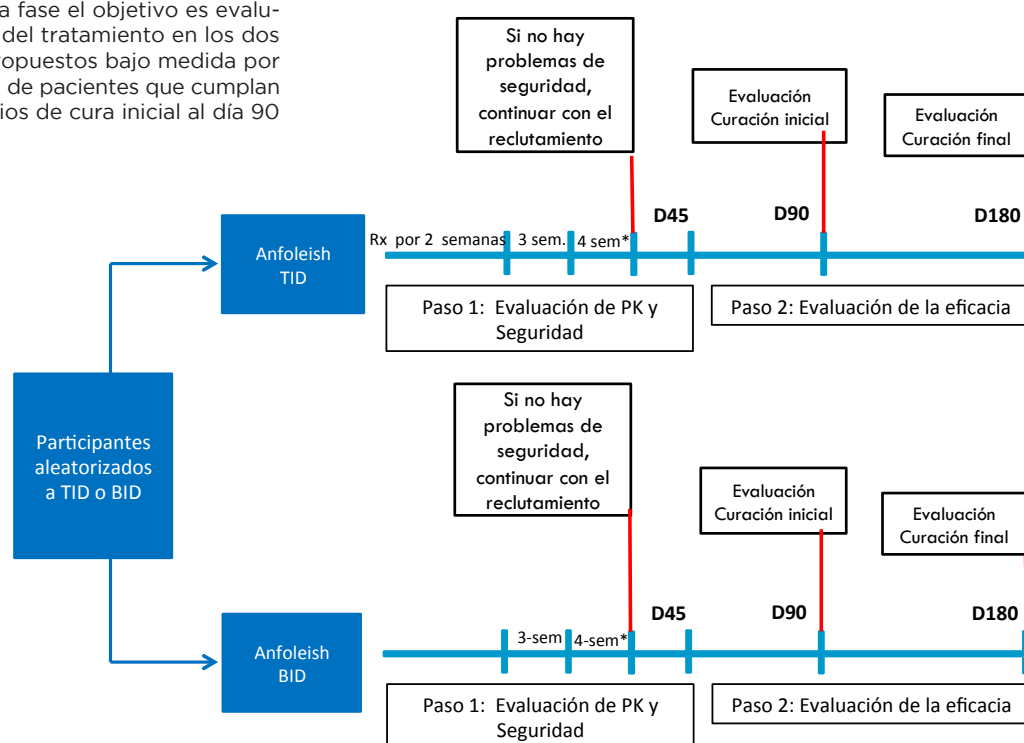
Aplicación del Anfoleish:



El reclutamiento de pacientes inició en febrero de 2014. En principio se esperaba incluir apenas pacientes con lesiones debidas a la *L. braziliensis*, pero debido a que su número era muy bajo, se decidió

ampliar para incluir también pacientes con lesiones causadas por *L. panamensis*. El análisis interino realizado con 30 participantes no demostró ningún problema de seguridad en relación al uso del Anfoleish, por lo que se continuó con el ingreso de participantes hasta completar 80.

Los últimos participantes completarán su seguimiento del D90 en marzo de 2016 y el seguimiento de seis meses será concluido en junio de ese mismo año. Se espera que el reporte final esté disponible para agosto-septiembre de 2016.



*Reclutamiento será detenido después de reclutar 15 individuos por brazo.



ENSAYO DE COMBINACIÓN DE LA TERMOTERAPIA Y LA MILTEFOSINA

Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorio, para determinar la eficacia y seguridad del uso combinado de termoterapia y Miltefosina para el tratamiento de leishmaniasis cutánea no complicada en el Nuevo Mundo.

En colaboración con el PECET; el Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt - Universidad Peruana Cayetano Heredia, de Lima, Perú; y con el apoyo de Ruta N, también de Medellín, DNDi está empezando un estudio clínico combinando un tratamiento tópico, termoterapia, con uno sistémico: miltefosina.

Este estudio responde a la estrategia a corto plazo de DNDi de mejorar las opciones terapéuticas existentes, mediante el uso combinado de tratamientos recomendados y aprobados por la OMS, lo cual permitiría, teóricamente, incrementar las tasas de curación y reducir el tiempo de tratamiento de los medicamentos actualmente utilizados en monoterapia.

Este es un ensayo fase II, que tiene como propósito determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la termoterapia + placebo oral por 21 días en comparación con termoterapia + miltefosina oral por 21 días en pacientes con leishmaniasis cutánea no complicada en Perú y Colombia.

Un total de 130 participantes con diagnóstico confirmado de leishmaniasis cutánea, que tengan 4 o menos lesiones de 4 o menos meses de duración que sean de entre ≥ 0.5 cm y ≤ 4 cm en diámetro y no localizadas en cara, cerca de membranas mucosas y articulaciones, serán incluidos en el estudio.

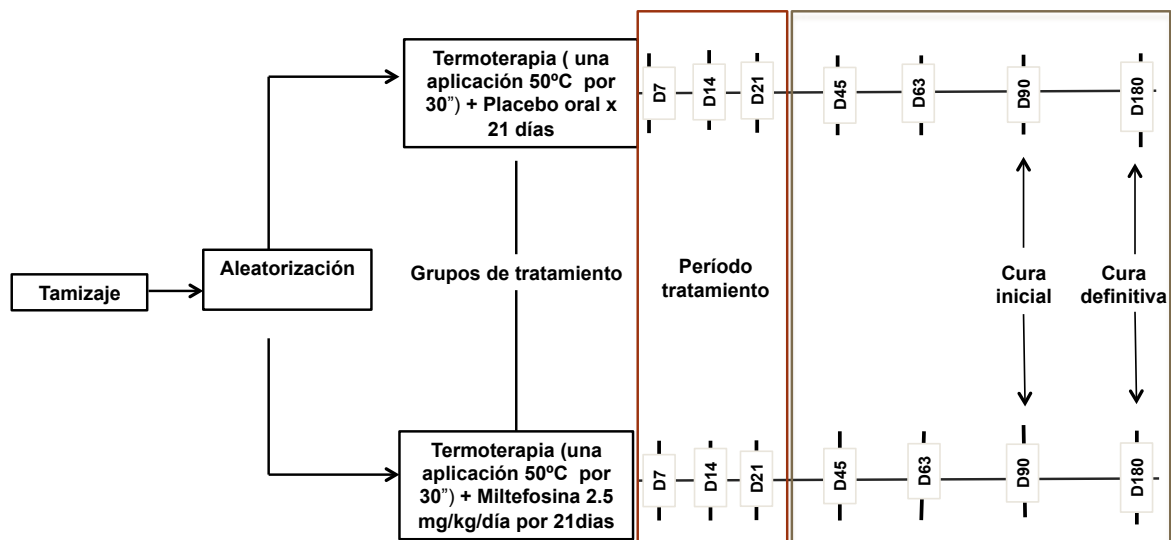
Los participantes serán aleatorizados a uno de los siguientes dos grupos de tratamiento:

Termoterapia - una sesión con aplicaciones por 30 segundos



El desenlace primario fue definido como la proporción de participantes en cada grupo de tratamiento que cumplan con el criterio de cura inicial al día 90: (100% de re-epitelización de la(s) lesión(es) ulcerada(s) o aplanamiento y/o ausencia de signos de endurecimiento de la (s) lesión(es) no ulcerada(s).

El estudio tendrá una duración de 22 meses, incluyendo 4 meses para obtener las aprobaciones de las autoridades regulatorias en cada país, 12 meses de reclutamiento de pacientes y 6 meses de seguimiento. Un análisis interino de futilidad será realizado cuando al menos el 50% de los pacientes completen su visita de seguimiento del día 90.





LA ETIOLOGÍA DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN DISTINTAS ÁREAS DE BRASIL

DRA. LOURDES MARIA GARCEZ
Epidemiología de las
leishmaniasis en la Amazonia
Instituto Evandro Chagas
- Belém, PA, Brasil



La leishmaniasis tegumentaria provoca lesiones cutáneas persistentes en la piel y también en las mucosas, pero la forma cutánea de la enfermedad la presentación clínica más común, es responsable de más del 90% de los casos. Al comienzo se manifiesta como una lesión en el sitio de la picadura del insecto transmisor, que evoluciona eventualmente con variaciones en la presentación clínica y respuesta terapéutica. La eficacia de los medicamentos es también variable y, en casos de resistencia a los antimoniales, la cura puede no ser alcanzada.

Estas variaciones en la respuesta a la infección o al tratamiento están directamente relacionadas no solo con la inmunidad del paciente, sino también con el modo particular de la inducción de la respuesta inmune por las diferentes especies o linajes patogénicos de *Leishmania*.

En Brasil, los protozoarios causantes de la enfermedad pertenecen a los subgéneros *Viannia* y *Leishmania*: *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) shawi*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenbergi* y *L. (L.) amazonensis*. La resistencia al medicamento de primera línea para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, el Glucantime®, ya está demostrada para las infecciones causadas por *L. (V.) guyanensis* y por ciertas linajes de *L. (V.) braziliensis*.

Otro gran problema que enfrenta el control de la leishmaniasis cutánea es la alta toxicidad de los medicamentos disponibles, que inducen una morbilidad en frecuencia similar a la provocada por la propia enfermedad. Por lo tanto, son necesarios medicamentos más eficaces y menos tóxicos contra la leishmaniasis cutánea.

La evaluación de drogas candidatas para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea depende de los estudios clínicos bien conducidos, pero la interpretación

de los resultados se ve perjudicada a menudo ante tantas variaciones. Para avanzar en la estandarización de los ensayos clínicos es necesario generar informaciones sobre la etiología de la enfermedad, especialmente en las zonas amazónicas, donde hay una gran diversidad de agentes etiológicos y de insectos vectores.

Con respecto al diagnóstico etiológico de la leishmaniasis cutánea, la identificación de especies de *Leishmania* con los métodos moleculares aún carece de una estandarización. En conjunto, la PCR (*polymerase chain reaction*) con marcadores SSUr y G6PD tiene alto valor predictivo positivo para identificar el género, subgénero *Viannia* y la especie *L. (V.) braziliensis*, pero su sensibilidad puede ser demasiado baja en presencia de las variantes. Si se incluyen otros marcadores (ITS1 y Hsp70-234) en la PCRs-RFLP (*restrict fragment length polymorphism*) el poder discriminatorio de las PCRs se eleva a cinco, entre las siete especies existentes, pero con un menor valor predictivo positivo. La secuenciación y el análisis de los amplicons de ITS1 y Hsp70-234 suministrarían informaciones adicionales para confirmar la identificación de la especie.

Esta investigación tiene como objetivo describir la diversidad de las especies de *Leishmania* en muestras clínicas de Acre, Pará y Mato Grosso, todos estados brasileños incluidos en el bioma Amazonia. El reto es identificar los agentes etiológicos en nivel de especie utilizando el ADN extraído directamente de muestras clínicas (biopsias de piel) en etapas de amplificación y secuenciación de los fragmentos de ADN. Esta identificación es particularmente compleja en las zonas de alta biodiversidad, debido a la ocurrencia de variantes de una misma especie o de híbridos entre dos especies, lo que constituye una dificultad adicional.

Sólo en Pará, el segundo estado amazónico más grande en Brasil, se registran todas las siete especies de *Leishmania* que afectan a los humanos. Acre registra, al menos, cuatro de ellas y Mato Grosso, con una parte de su territorio en el bioma Amazonia, tiene al menos dos especies de importancia epidemiológica. Además, los perfiles híbridos entre diferentes especies de *Leishmania* se han encontrado frecuentemente en la región amazónica, especialmente en Pará.

La investigación clínica es una colaboración entre diversas instituciones que integran a la redLEISH: DNDi, el Instituto Evandro Chagas (IEC), el Ministerio de Salud, la Universidad de Pará, el Hospital Municipal de Tomé-Açu, la Secretaría Municipal de Salud de Tomé-Açu en Pará, el Hospital Universitario Júlio Müller-Universidad Federal de Mato Grosso, y la Unidad de Referencia de Atención Primaria Dra. Claudia Vitorino, Secretaría de Salud de Acre.

El Instituto Evandro Chagas en Pará es la institución responsable de la investigación, donde se realizan todos los análisis genéticos, precisamente, en el Laboratorio de Epidemiología de las Leishmaniasis y en el Centro de Innovación Tecnológica. Las otras instituciones son responsables del abordaje clínico y toma de muestras. DNDi orienta y hace el monitoreo de la investigación de acuerdo con los rigores de ensayo clínico y la redLEISH proporciona el ambiente de interacción imprescindible para que este y otros proyectos científicos sean propuestos y llevados a cabo en colaboración con los investigadores con experiencia de Brasil y de otros países latinoamericanos.

Iniciada en julio de 2015, la inclusión de participantes de los tres estados en la investigación (n = 78) se terminó en diciembre del mismo año. Los análisis moleculares están en curso.

Los resultados finales del estudio, que cuenta con el apoyo financiero de la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Insumos para la Salud del Ministerio de Salud - SCTIE / DECIT bajo el Acuerdo de Cooperación y Asistencia Técnica firmado entre el Ministerio de Salud / Secretaría de Ciencia, Tecnología e Insumos Estratégicos (SCTIE), la FIOCRUZ y DNDi, estarán disponibles en el segundo semestre de 2016.

La intención, además de proporcionar las bases para la investigación clínica para las pruebas de medicamentos contra la leishmaniasis cutánea, es que esta iniciativa sea inspiradora para la realización de otros proyectos colaborativos entre las instituciones que participan en la redLEISH.





RETO: PRUEBA RÁPIDA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LEISHMANIASIS CUTÁNEA

ISRA CRUZ
PhD. Director científico principal del programa de Enfermedades Tropicales Desatendidas, Foundation for Innovative New Diagnostics, FIND (Ginebra, Suiza).
isra.cruz@finddx.org



La leishmaniasis cutánea (LC) es causada por distintas especies de *Leishmania* que son transmitidas mediante la picadura infectiva de hembras de flebótomo. En función de la especie de *Leishmania* y la respuesta inmune del paciente, se da un rango de manifestaciones clínicas que varía desde pequeños nódulos a la destrucción del tejido de la mucosa oral y faríngea. No es una enfermedad letal *per se*, si bien es responsable de lesiones cutáneas crónicas y desfiguración, generando una importante carga de morbilidad y estigma. La LC afecta principalmente a países de renta baja-media, que cuentan con recursos limitados para salud pública, y que luchan, además, contra otras enfermedades de alto impacto. En consecuencia, el esfuerzo dedicado al diagnóstico, tratamiento y control de la LC es escaso. Actualmente la OMS considera a la LC como una enfermedad emergente y no controlada (de Categoría 1).

La detección precoz de la LC es necesaria para limitar la magnitud de las lesiones, establecer un manejo adecuado, y proteger a la comunidad de aquellas especies de *Leishmania* que se transmiten en un ciclo antroponótico. El diagnóstico debe ser sensible, ya que la carga parasitaria disminuye en lesiones de larga duración; y específico, pues algunas de las opciones terapéuticas presentan elevada toxicidad. El diagnóstico diferencial es amplio e incluye esporotricosis, pian, lepra, micetoma, tuberculosis cutánea, sarcoidosis, y úlcera tropical, entre otras afecciones. Por ello, el diagnóstico clínico debe apoyarse en técnicas de laboratorio,

entre estas se incluyen el examen parasitológico directo (microscopía y cultivo), pruebas inmunológicas y moleculares.

La elección de la prueba diagnóstica depende mucho de la infraestructura y recursos disponibles en el punto de atención al paciente. La microscopía y el cultivo de biopsias, raspados o aspirados de la lesión presentan una sensibilidad reducida, principalmente en lesiones de larga duración. La detección de anticuerpos anti-*Leishmania* no se aplica con frecuencia en el diagnóstico de la LC debido su baja sensibilidad, consecuencia de la pobre respuesta humoral generada por el hospedador.

Otra prueba inmunológica es el Test de Montenegro (MST), que pone de manifiesto la exposición a *Leishmania* midiendo la respuesta de hipersensibilidad retardada a antígeno completo del parásito. El MST es relativamente simple y presenta elevada sensibilidad, pero su especificidad es discutible, pues no distingue entre infecciones actuales, pasadas, o asintomáticas, y para su producción se requiere de infraestructura para el cultivo de *Leishmania*, así como un estricto control de calidad.

El diagnóstico molecular presenta una elevada sensibilidad y la ventaja de que es posible conseguir el diagnóstico de especie con alta especificidad, dependiendo de la diana seleccionada y / o de una serie de aplicaciones post-amplificación. Sin embargo, por su complejidad y requisitos técnicos, su uso está actualmente limitado a laboratorios de referencia.

Debido a la baja sensibilidad y/o especificidad, así como a la complejidad de alguna de las técnicas disponibles actualmente, la mayoría de los pacientes de LC no tiene acceso a un diagnóstico temprano y fiable, lo que incrementa la morbilidad y disminuye las posibilidades de control. Para avanzar en la lucha contra la LC es necesario estudiar nuevas opciones diagnósticas que sean asequibles, sensibles, específicas, robustas y simples, preferiblemente, en formato de prueba diagnóstica rápida.

Una aproximación que ha sido poco explorada hasta la fecha es la detección de antígeno de *Leishmania* en lesiones cutáneas. Actualmente, un test inmunocromatográfico rápido desarrollado por InBios International Inc. (USA) parece la opción más prometedora. Este test detecta antígeno de *Leishmania* mediante el uso de un anticuerpo monoclonal y ha sido evaluado en el diagnóstico de la LC causada por *L. major*, en Túnez, mostrando una sensibilidad del 100% y una especificidad del 84.2% en área endémica. Durante la primera mitad de 2016 la Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) está coordinando una serie de ensayos clínicos en Afganistán, Sudán y Surinam para estudiar la validez de este test en el diagnóstico de la LC causada por *L. tropica*, *L. major*, y *L. guyanensis* respectivamente. Si la prueba se muestra eficaz en estos escenarios, supondrá un importante avance en el acceso al diagnóstico temprano de la LC, contribuyendo a mejorar su manejo y control.



entrevista

LA OMS EN LA LUCHA GLOBAL CONTRA LA LEISHMANIASIS

JOSÉ POSTIGO
Programa de control de la leishmaniasis
Unidad de Gestión innovadora
e intensificada de Enfermedades
Departamento de Enfermedades
Tropicales Desatendidas
(HTM / NTD / IDM)
Organización Mundial de la Salud



“Tradicionalmente, los esfuerzos de la OMS estaban dirigidos a la leishmaniasis visceral y actualmente este escenario cambió ¿cuáles son las actividades que están siendo desarrolladas para combatir la leishmaniasis cutánea?”

J.P. Desde 2007, año en que se aprobó la Resolución WHA60.13, la OMS destinó recursos financieros y técnicos a las regiones y los países donde la leishmaniasis cutánea representa un problema de salud pública. Desde entonces, a través de una red formada por expertos y miembros de los programas nacionales de control, la OMS ha coordinado el fortalecimiento del control de la leishmaniasis cutánea. Concretamente, la OMS ha elaborado diversos planes estratégicos regionales, manuales y cursos de formación para el manejo de casos adaptados a cada tipo de enfermedad y ha definido el conjunto mínimo de variables e indicadores que todo sistema de vigilancia epidemiológica debería contener. Además, en países en crisis como la República Árabe de Siria y Afganistán, la OMS ha sido clave para vehicular el aporte de medicamentos.

Aparte del uso de antimoniales pentavalentes ¿cuáles han sido los esfuerzos de la OMS para promover otras opciones de tratamiento (termoterapia, nitrógeno líquido, etc.) en los países endémicos?

J.P. La OMS ha incluido todas las opciones de tratamiento disponibles en sus manuales de manejo de casos. Así pues, los países disponen de protocolos de tratamiento detallados no solo referente a los antimoniales pentavalentes, sino a las otras técnicas mencionadas. El reto, no obstante, consiste en convencer a los países de que adopten tratamientos alternativos o bien conseguir los recursos financieros para poder llevarlos a cabo.

Teniendo en cuenta los problemas actuales ocasionados por conflictos armados y desplazamiento de poblaciones, han surgido nuevos brotes de leishmaniasis en Medio Oriente ¿Qué medidas está tomando la OMS para controlar estos nuevos brotes?

J.P. La OMS está centrando sus esfuerzos en apoyar a las organizaciones que se encuentran operando en el terreno, ya sea a través del suministro de material médico, o de la capacitación. Como es obvio, implementar medidas de control a gran escala en un escenario de guerra no es viable.

Según las etapas clave y los objetivos de la OMS - WHO key milestones and targets - la meta hasta 2020 es detectar y tratar el 85% de los casos de leishmaniasis cutánea en los países endémicos ¿cuáles han sido las acciones para alcanzar este objetivo?

J.P. La hoja de ruta de la OMS establecida en 2012 tenía como objetivo detectar el 70% de los casos y tratar por lo menos el 90% de éstos en la región del Mediterráneo Oriental de la OMS hasta finales de 2015. Este objetivo forma parte del marco de acción para la leishmaniasis cutánea en dicha región, el cual fue elaborado conjuntamente por expertos y miembros de los programas nacionales de control. Las acciones han sido llevadas a cabo por los propios países endémicos, que son los responsables de implementar las actividades de control. En este momento, la OMS está haciendo el seguimiento de los datos obtenidos en los últimos cinco años a través del sistema de vigilancia epidemiológica para evaluar, con la información disponible, hasta qué punto este objetivo se ha alcanzado.“

Entrevista realizada por correo electrónico en 22/03/2016



OBSTÁCULOS PARA EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS CONTRA LA LEISHMANIASIS

ALEXANDRA GRANT
Gerente Senior de
Iniciativas Estratégicas,
DND/ - Ginebra



3 50 millones de personas en 98 países están en riesgo de contraer la leishmaniasis, enfermedad causada por la *Leishmania*, transmitida por flebotomos. Aunque haya algún progreso en el desarrollo de medicamentos, en particular para la leishmaniasis visceral (también conocida como kala-azar), los fármacos actuales siguen siendo costosos, tóxicos, difíciles de administrar o no adaptados para uso en áreas remotas. Existe una carencia de tratamientos adecuados en África y en América Latina.

Mientras hay algunos tratamientos recomendados por la OMS, el acceso sostenible al tratamiento no está ampliamente disponible en los países endémicos. Los cuellos de botella para el acceso pueden estar presentes en muchos puntos, tanto a nivel mundial como nacional. En este breve artículo resumiremos dos barreras comunes para el acceso que se presentan en todo el mundo: la falta de información transparente sobre el mercado y la realidad del mercado monopolista.

La falta de una información transparente sobre el mercado

Cuando se piensa en todos los pasos, los procesos y la logística necesarios para la planificación de la producción de medicamentos con garantía de calidad, es esencial tener una idea exacta del tamaño del mercado, de la demanda y de la capacidad de producción para poder planificar con precisión la producción y reducir los costos de fabricación.

Cuando los fabricantes no logran planificar la producción de medicamentos porque no hay información suficiente sobre el mercado, frecuentemente esto resulta en la incapacidad de atender la demanda, generando escasez y desabastecimiento. Con respecto a los medicamentos para la leishmaniasis, por ejemplo, los pedidos son hechos por pocos compradores con volúmenes muy pequeños (a veces insuficientes para alcanzar el tamaño de un "lote completo", necesario para una línea de producción). Establecer las previsiones de demanda para los diversos tratamientos para la leishmaniasis y compartir estas informaciones con los fabricantes podría mejorar el proceso de planificación de la producción de estos medicamentos, promoviendo una mayor eficiencia en la producción y una potencial reducción de los precios, con propuestas de economía de costo, debido a la mejoría en el planeamiento de los procesos de fabricación.

Mercado monopolista

En un mercado donde sólo hay un fabricante, el precio a ser cobrado puede ser cualquiera, independiente de su accesibilidad para el consumidor final. Si, por otro lado, el mercado es competitivo (es decir, con varios productores), los fabricantes se ven obligados a competir para hacer negocios y, a menudo, esta competencia resulta en reducción de precios. Esta reducción puede conducir a veces a un aumento en el volumen de las solicitudes de compra, lo que reduce el costo global. Cuando existe sólo un pro-

ductor en el mercado, que es el caso de varios medicamentos para el tratamiento de la leishmaniasis, no sólo el precio queda a criterio del fabricante (bastante elevado, la mayoría de las veces), sino que la sostenibilidad de la producción no está asegurada. Si el único fabricante decide interrumpir la producción de un determinado medicamento y no existen productores alternativos, entonces esto representa un problema grave, por lo que puede ser necesario crear incentivos para que nuevos fabricantes entren en el mercado.

Hay otras barreras al acceso, como la falta de financiación necesaria para la compra de medicamentos y barreras en los sistemas de salud a nivel nacional y local. También se han presentado problemas con calidad de varios medicamentos para el tratamiento de la leishmaniasis que no tenían el estándar requerido. Este artículo es sólo un resumen y no pretende ser una lista detallada de todos los temas relacionados con el acceso a los medicamentos para la leishmaniasis, pero ofrece algunos ejemplos de las barreras globales.



ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL ACCESO Y DISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS ANTILESHMANIÁSICOS EN LAS AMÉRICAS

NORA GIRÓN
Asesora Regional
Fondo Estratégico
HSS/MT -OPS/OMS



ANA NILCE
SILVEIRA
MAIA ELKHOURY
Asesora Regional
de Leishmaniasis
CHA/VT -OPS/OMS



Lograr el acceso y disponibilidad oportuna a los antileshmaniásicos continúa siendo un desafío para los países de la región y para las agencias de cooperación técnica.

Los tratamientos actualmente disponibles para las leishmaniasis requieren medicamentos de elevada toxicidad y limitada tolerancia, aunado a las múltiples barreras de acceso, entre ellas: proveedores limitados y algunas veces exclusivos de los medicamentos antileshmaniásicos; no inclusión de los medicamentos en las listas nacionales de medicamentos esenciales; disponibilidad limitada de los medicamentos en los mercados farmacéuticos; adquisiciones individualizadas; altos costos de los medicamentos; existencias limitadas y producción en función de la demanda; productos no registrados en todos los países, además de los problemas relacionados a la gestión de suministro.

En 2011, en el marco de la implantación del Programa Regional de Leishmaniasis, la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) realizó una encuesta a los países endémicos, con el objetivo de conocer la situación sobre acceso y uso de los medicamentos antileshmaniásicos en las Américas, así como para identificar el interés de los países en utilizar el mecanismo del Fondo Estratégico de la OPS/OMS para mejorar la disponibilidad de esos medicamentos en dichos países. En esa oportunidad, se verificó que, a pesar de que los medicamentos antimoniales pentavalentes estaban disponibles en los mercados farmacéuticos, el precio

por ampolla de un mismo laboratorio fabricante varió entre US\$ 1,30 hasta US\$ 7,97, y además se observó que el acceso a otros medicamentos fue limitado en 3 de los 10 países participantes.

En este contexto, la OPS/OMS, a través del Fondo Estratégico¹, ha venido apoyando a los países de la región desde el año 2000 para mejorar el acceso y disponibilidad de suministros estratégicos para leishmaniasis y otras enfermedades desatendidas, brindando cooperación técnica en la planificación y cuantificación de las necesidades, la adquisición de medicamentos y asesoría técnica en la gestión de los sistemas de suministro.

Con el propósito de atender las necesidades y dar respuesta a los países, en los últimos años se han incluido en la lista del Fondo Estratégico los medicamentos antileshmaniásicos, actualmente recomendados para el tratamiento de las leishmaniasis en la región², como: Antimoniato de meglumina, Anfotericina B liposomal, Anfotericina B desoxicolato, miltefosina (10 y 50 mg) e isecionato de pentamidina. A través del Fondo Estratégico se han logrado adquirir medicamentos antileshmaniásicos para ocho países de la región, garantizando la calidad y logrando costos competitivos, utilizando precios de negociación ya establecidos por la OMS, consiguiendo así mejorar el acceso, calidad y eficiencia en las adquisiciones y aumento de la cobertura de la población afectada.

Asimismo, la Unidad de Enfermedades Desatendidas, Tropicales y Transmitidas por Vectores de la OPS/OMS³ ha puesto

en marcha una bodega regional en Panamá que funciona con el apoyo técnico de HSS/MT a través del Fondo Estratégico, para apoyar a los países en situación de emergencia y para distribución de las donaciones de medicamentos para algunas enfermedades infecciosas desatendidas, incluyendo la malaria y la Enfermedad de Chagas, en la cual se ha mantenido un stock de Anfotericina B liposomal para apoyar a los países que no cuentan con este medicamento.

A pesar de los avances ya concretados, es necesario seguir acompañando a los países en el fortalecimiento de los sistemas de gestión de medicamentos e insumos, promover la consolidación regional de la demanda para negociar mejores precios y entregas con oportunidad, incluir estos medicamentos en los programas nacionales de farmacovigilancia y promover su uso adecuado, principalmente a través de los Programas Nacionales de los países, responsables por el manejo y atención de los pacientes que sufren estas enfermedades.

Referencias

- [1. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1159&Itemid=452&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1159&Itemid=452&lang=es)
- [2. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=29&Itemid=40754&file:///C:/Users/aekhoury/Downloads/PAHO-Guia-Leishmaniasis-Américas-2013-Spa.pdf](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=29&Itemid=40754&file:///C:/Users/aekhoury/Downloads/PAHO-Guia-Leishmaniasis-Américas-2013-Spa.pdf)
- [3. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=37&Itemid=40760](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=37&Itemid=40760)



UN DÍA EN EL CENTRO DE SALUD DR. JACKSON LOPES DA COSTA - BAHÍA

MADY BARBEITAS
Coordinadora da redLEISH
DNDi - Rio de Janeiro



Corte de Pedra es un distrito situado en el municipio de Presidente Tancredo Neves, en la región del Recôncavo Baiano, a 270 km de la capital, Salvador. Según los relatos de los residentes más antiguos, el pueblo empezó a formarse en la década de 1920 con la construcción de la BA - 02, carretera literalmente hecha con el "corte de las piedras" de la región, lo que probablemente dio nombre al distrito en portugués.

He visitado el Centro de Salud Dr. Jackson Maurício Lopes da Costa, referencia en el control de la leishmaniasis. El Centro fue fundado en 1987 con la participación decisiva de la unión de residentes de Corte de Pedra, desde esa época la enfermedad era bien conocida por los locales, que la llaman "leishmania" o "herida podrida". "En casa fui yo, mi marido, el niño y la hermana de mi suegra. Pero así, si te cuento cuanta gente conozco, me paso todo el tiempo aquí para decirte, es un montón de gente" - declaró Andreia, profesora y estudiante de pedagogía. Doña Zenilda, residente del municipio de Wenceslau, vecino a Tancredo Neves, ya sabía que tenía la enfermedad cuando la herida comenzó a aparecer: "Tuve fiebre, la herida no estaba curando, y luego empezó a doler, y enrojeciendo, alargando los bordes, y yo 'Va a ser leishmania, voy a Corte de Pedra' porque ya estoy acostumbrada a ver gente con leishmania."

El Centro atiende a la población de Corte de Pedra, pero sobre todo el entorno. Mocoronha, Valencia, Nova Esperança, Teolândia, Pau da Letra, sitios a los que me fui familiarizando a lo largo de las entrevistas. Según el Dr. Paulo Machado, la población en riesgo es de aproximadamente 500.000 en un radio de 30 km. Avanildo, trabajador de la construcción civil, se despertó temprano para la cita: "Me desperté a las cinco de la mañana... más o menos una hora y media de viaje. Hombre, es lejos." Una alternativa para evitar el desplazamiento diario de los pacientes para recibir tratamiento es la capacitación para aplicar inyecciones ofrecida en el Centro. Viviano participó de este curso y hace más de 30 años que aplica inyecciones: "Ahora mismo, hace unos minutos estaba con Tónico, tomó 180 inyecciones aquí conmigo. Sólo tomé cuatro en el puesto de salud."

"Si esta enfermedad contagiase a gerentes de banco o médicos, nadie la trataría de la forma en que la tratamos hoy"

Ciento ochenta, doscientos, doscientos diez, el número de inyecciones está en la punta de la lengua de los pacientes, lo que entre líneas se entiende por largos regímenes de tratamiento y, en algunos casos, ineficaces: "Tomé sesenta prime-

ro... no se curó. Entonces tomé noventa más. No se curó... Es decir, mejora, pero no se está curando. Entonces, pasó sesenta más. Doscientos diez en total, ¿verdad? Y no se curó. Ahora estoy tomando otro medicamento en el hospital." ¿Y duele mucho?, le pregunto. "Duele que '¡Ay Dios mío!', nunca había visto doler de esa manera. Incluso yo silbaba, no soy de andar gimiendo, y silbaba, apretaba los dientes de dolor" - contesta Manuel con una sonrisa.

A pesar de los terribles dolores y de las dificultades de tratamiento, pocos se quejan: "Estoy llena de problemas, es dolor en las piernas, dolor en todo el cuerpo, pero esto es cosa de viejos... pero no puedo quejarme, incluso si el tratamiento es malo" - dice doña Antonia de 72 años. Pero cuando les pregunto lo que les gustaría cambiar en el tratamiento, la respuesta es clara: las inyecciones. "Ah... estas inyecciones. También es muy fuerte. Perfora la vena, puede dar problema de riñón... es que es demasiado fuerte... Creo que debería cambiar la cuestión del medicamento. Y también porque sufrimos mucho para tomar todo el día en la vena. Y especialmente los niños" comenta Andreia que tiene un hijo de 2 años en tratamiento. Es como Dr. Edgar Carvalho, médico del Centro, suele decir: "Si esta enfermedad contagiase a gerentes de banco o médicos, nadie la trataría de la forma en que la tratamos hoy"



Conozca el Webforum de la redLEISH!

El Webforum es una plataforma online de fácil acceso, que promueve la interacción entre los participantes de la Red, así como el intercambio de información acerca de las investigaciones recientes en leishmaniasis.

En el Webforum toda la comunicación se realiza por correo electrónico. Para interactuar o compartir información, basta simplemente enviar un correo electrónico (o responder a un correo electrónico recibido) a: *redeleish@platforms.dndi.org*. De esta manera, todos los miembros tendrán acceso a sus mensajes. Además de facilitar

la comunicación, el Webforum sirve para aclarar dudas rápidas, iniciar conversaciones, solicitar y compartir documentos, promover eventos y consultar la biblioteca de artículos científicos.



APROVECHE E INSCRÍBASE AHORA:

<https://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
Marina Boni

Edición:

Mady Barbeitas

Producción:

Julia Alapenha

Revisión y traducción:

Jayme Fernandes
Julia Alapenha
Mady Barbeitas
Marcela Dobarro
Nubia Rojas

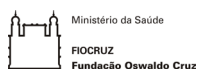
Diseño gráfico:

Charles Savry

Créditos de las fotos:

Benoit Marquet
Carla Reis
Mady Barbeitas
Marina Boni

CON EL APOYO DE:





DNDi AMÉRICA LATINA

Drugs for Neglected Diseases *initiative*

iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas

Todos los derechos están reservados por DNDi América Latina. El documento puede ser citado y analizado con indicación de la fuente. Este documento no está a la venta y no se puede utilizar para fines comerciales. Las solicitudes de permiso para reproducir este documento, en parte o en su totalidad, deben ser dirigidas al Departamento de Comunicación de DNDi América Latina.

DNDi América Latina
Rua Santa Heloisa, 5
Jardim Botânico- 22460-080
Rio de Janeiro - RJ - Brasil
Tel: +55 21 2215 2941
www.dndial.org

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