



UNA NUEVA ESPERANZA PARA PACIENTES CON LEISHMANIASIS



I+D DE LA DNDi Y
PROGRAMAS DE ACCESO EN FOCO

DNDi

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

UNA ENFERMEDAD GLOBAL CON MUCHAS FORMAS

La leishmaniasis es una enfermedad tropical desatendida sensible al clima, transmitida por la picadura de insectos flebótomos y se calcula que amenaza a mil millones de personas en todo el mundo. Esta enfermedad altamente compleja se presenta de varias formas clínicas, causadas por 20 especies del parásito *Leishmania*.

El tratamiento de la leishmaniasis es complicado; depende de distintos factores, incluyendo la forma en que se manifiesta la enfermedad, otras infecciones coexistentes, la especie del parásito y el lugar geográfico, ya que las respuestas al tratamiento varían según la región.

LEISHMANIOSIS VISCERAL **LV**

También llamada kala-azar ("fiebre negra" en hindi), la LV causa fiebre, pérdida de peso, agrandamiento del bazo y el hígado; si no se trata, lleva a la muerte. Se calcula que entre **50.000 y 90.000 personas contraen LV cada año**, principalmente en Brasil, África Oriental y Asia del Sur.

Aunque los tratamientos actuales varíen de una región a otra, todos los pacientes con LV requieren hospitalización, infusiones intravenosas complejas o medicamentos que causan efectos secundarios graves, lo que complica el tratamiento para personas que viven lejos de los centros de salud.

→ Una afección de la piel conocida como **leishmaniasis dérmica post-kala-azar (PKDL)** puede aparecer meses o años después del tratamiento exitoso para LV. Aunque no es una condición letal, PKDL puede causar desfiguración y estigma. Además, las personas con PKDL pueden transmitir los parásitos que causan LV, lo que dificulta los esfuerzos para eliminar la enfermedad.

→ **Las personas que viven con VIH corren un riesgo por lo menos 100 veces más elevado** de contraer LV. Su respuesta al tratamiento para LV es inferior, corren mayor riesgo de muerte y a menudo tienen múltiples recaídas.

LEISHMANIASIS CUTÁNEA **LC**

LC, es la forma más común de leishmaniasis, provoca lesiones en la piel que pueden dejar cicatrices desfigurantes de por vida, lo cual conlleva un gran estigma social, particularmente para las mujeres y los niños. Se calcula que entre **600.000 y 1 millón de personas se infectan por primera vez con LC cada año**. Los tratamientos actuales son costosos y a menudo requieren semanas de dolorosas inyecciones de medicamentos tóxicos llamados antimoniales. A pesar de los graves efectos secundarios, estos medicamentos, en uso desde hace más de 60 años, se continúan usando para tratar la enfermedad. Aunque la LC no es letal, existe una necesidad urgente de ampliar el acceso al diagnóstico y tratamiento temprano y evitar que progrese la enfermedad, el agrandamiento de las lesiones y el desarrollo de cicatrices de gran tamaño, principalmente en la cara. El tratamiento inmediato también es crucial para reducir la transmisión de la LC en la comunidad.

→ Una complicación de la LC, la **leishmaniasis mucocutánea (LMC)**, puede ocurrir varios meses o incluso años después de que las úlceras en la piel se curen. Las lesiones pueden causar la destrucción parcial o total de las membranas mucosas de la nariz, boca y las cavidades de la garganta y los tejidos circundantes. En los casos más graves de LMC, las personas que no reciben tratamiento pueden morir.

LAS POBLACIONES MÁS VULNERABLES CORREN MAYOR RIESGO

Las personas afectadas por la pobreza, desnutrición, desplazamientos y las malas condiciones de vivienda corren mayor riesgo de contraer leishmaniasis.



La transmisión de la leishmaniasis se ve afectada por los cambios climáticos. Los cambios en la temperatura, las lluvias y la humedad pueden tener un fuerte impacto en los flebótomos vectores, modificando su distribución e influyendo en su supervivencia y el tamaño de las poblaciones. Las temperaturas más altas acortan el tiempo de desarrollo de los vectores, reducen el tiempo de incubación del parásito *Leishmania* y aumentan las tasas de picaduras de los vectores, permitiendo la transmisión en áreas donde la enfermedad no era endémica. Las comunidades pobres y marginadas sufrirán de una manera desproporcional los efectos del cambio climático. Las sequías, hambrunas e inundaciones también pueden provocar el desplazamiento y migración de personas menos inmunes a áreas donde la leishmaniasis es endémica, creando un riesgo de brotes de la enfermedad.



Los niños representan aproximadamente la mitad de los nuevos casos de LV y LC, quienes se ven particularmente afectados ya por la enfermedad y el estigma, lo que afectan la asistencia escolar y el crecimiento saludable, pudiendo causar discapacidades permanentes e incluso la muerte. Los niños con LV a menudo tienen fiebre, pérdida de peso y anemia –señales y síntomas que se confunden fácilmente con malaria, lo que puede llevar a diagnósticos equivocados y retrasos letales en el tratamiento.



Los tratamientos actuales para la leishmaniasis están sujetos a **restricciones para embarazadas y lactantes y mujeres en edad fértil.** Además, los desequilibrios de género en los estudios clínicos sobre leishmaniasis hacen que se conozca sustancialmente menos sobre las respuestas a los tratamientos en mujeres que en hombres.

FOMENTO A LA INNOVACIÓN PARA ATENDER LAS NECESIDADES DE LOS PACIENTES DESATENDIDOS

Desde hace casi dos décadas, la DNDi trabaja lado a lado con socios en todo el mundo con el fin de impulsar la innovación médica para las personas afectadas por la leishmaniasis.

▶ Hemos logrado avances importantes, como el desarrollo de mejores tratamientos para LV que ahora forman parte de las guías nacionales de tratamiento en África Oriental, América Latina y Asia del Sur. Después de años de inversiones en el descubrimiento de fármacos, desarrollamos la **mayor cartera de nuevas entidades químicas prometedoras**, con la cual trabajamos actualmente para desarrollar tratamientos totalmente orales que sean seguros, efectivos y fáciles de usar.

▶ **La hoja de ruta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre enfermedades tropicales desatendidas (ETD) tiene el objetivo de erradicar la leishmaniasis visceral como un problema de salud pública y controlar la leishmaniasis cutánea para 2030.** Aunque en los últimos años se han visto avances significativos en el tratamiento, diagnóstico y control de la leishmaniasis, **no podremos alcanzar este objetivo sin inversiones constantes en las innovaciones médicas** necesarias para asegurar un diagnóstico y tratamiento rápido para todos los pacientes que lo necesiten.

NUESTRO COMPROMISO PARA PONER FIN A LAS ENFERMEDADES OLVIDADAS

→ En el caso de la **LV** nuestro objetivo a corto plazo es **ofrecer nuevos tratamientos de más corta duración** usando medicamentos existentes, incluyendo personas con LV en África Oriental y personas con PKDL (para complementar los cuatro tratamientos mejorados que produjimos hasta la fecha) mientras trabajamos con nuestros socios para ampliar el acceso a diagnósticos y tratamientos. **A largo plazo, queremos llevar dos o tres regímenes de medicamentos orales al fin de la Fase III** para 2028, continuando los esfuerzos de desarrollo de fármacos en los próximos años para identificar más compuestos adecuados.

→ En el caso de la **LC** a corto plazo finalizaremos los estudios para evaluar la combinación de **miltefosina y termoterapia**, con el objetivo de eliminar el uso de antimoniales tóxicos siempre que sea posible, mientras trabajamos con nuestros socios para ampliar las pruebas diagnósticas y tratamientos. **A largo plazo, estamos trabajando para desarrollar nuevos tratamientos**, incluyendo compuestos orales anti-Leishmania, y un enfoque innovador para estimular la respuesta inmunológica del paciente para combatir la infección parasitaria observadas en las formas complicadas de la enfermedad.



ESTRATEGIA A LARGO PLAZO:

Desarrollar nuevos tratamientos, incluyendo combinaciones de medicamentos totalmente orales, con nuevas entidades químicas que sean seguras, efectivas y fáciles de manejar en el nivel primario de los servicios de salud

ESTRATEGIA A CORTO PLAZO:

Brindar tratamientos más seguros y cortos con medicamentos existentes, mientras trabajamos con socios en países afectados para aumentar el acceso a pruebas diagnósticas y tratamientos

	INVESTIGACIÓN	TRANSLACIONAL	DESARROLLO	IMPLEMENTACIÓN				
CRIBADO	Hit-to-Lead Leishmaniasis	Lead Opt. Serie S07	Preclínica DNDI-6174	Fase I DNDI-6148	Fase IIa/PDC LXE408 Novartis	Fase IIb/III Nueva combinación LC	Registro Combinación de miltefosina + paromomicina (África)	Acceso al Tratamiento SSG&PM (África Oriental)*
	Hit-to-Lead Drug Discovery Booster de ETD			DNDI-0690		Nuevos tratamientos para PKDL		Nuevos tratamientos para LV (sur de Asia)*
				GSK899 DDD853651				Nuevos tratamientos para el VIH/LV*
				CpG-D35 para CL				Nuevos tratamientos para LV (América Latina)*
				GSK245 DDD1305143				

* Tratamientos entregados por DNDi con socios + NCE (Nueva Entidad Química)

BRINDAR TRATAMIENTOS TOTALMENTE ORALES CON NUEVAS ENTIDADES QUÍMICAS QUE CAMBIEN PARADIGMAS



Avanzamos como estaba previsto para que dos o tres regímenes de medicamentos orales se acerquen al final de la Fase III para 2028

Mientras a corto plazo trabajamos para mejorar la seguridad, tolerabilidad y efectividad de los tratamientos existentes para leishmaniasis, el objetivo final de la DNDi es desarrollar **nuevos tratamientos orales que sean seguros y efectivos para niños y adultos, incluso embarazadas.**

Las respuestas a los tratamientos difieren según la especie de *Leishmania* y su presentación clínica, y también de región a región. Por lo tanto, los nuevos regímenes de tratamiento pueden no ser los mismos en Asia, África o América Latina. Sin embargo, el objetivo es el mismo para todas las regiones: tratamientos seguros, accesibles y más fáciles de manejar al nivel primario de los servicios de salud para acercar a los pacientes a diagnósticos rápidos y tratamientos efectivos.

Tras casi 20 años de inversiones en el descubrimiento de fármacos para la leishmaniasis, la DNDi y sus socios desarrollaron una **cartera sin precedentes de nuevos compuestos prometedores** con el potencial de revolucionar la atención brindada a los pacientes. En este momento, estamos avanzando múltiples compuestos haciendo estudios preclínicos y clínicos, con cinco nuevos compuestos evaluándose en humanos mientras otros están en desarrollo preclínico, además de otra clase de compuestos en su fase de optimización, lo que en conjunto representa cinco mecanismos distintos de acción en seis clases químicas. Como resultado, la DNDi está avanzando como estaba previsto para que dos o tres regímenes de medicamentos orales se acerquen al final de la Fase III para 2028, todos basados en nuevas entidades químicas y con mecanismos de acción novedosos comparados con los medicamentos actuales.

INICIA ESTUDIO DE FASE II DE UN PROMETEDOR NUEVO COMPUESTO –EL PRIMER ESTUDIO EN PACIENTES CON LV

La DNDi y Novartis iniciaron una colaboración a principios de 2020 para desarrollar conjuntamente el **compuesto LXE408 –el primero de su tipo**, descubierto en Novartis con apoyo el financiero de Wellcome– como un potencial

nuevo tratamiento oral para la LV. Los estudios de Fase I concluyeron en 2021 y mostraron buena tolerabilidad. Se está preparando un estudio de Fase II con pacientes con LV en India, previsto para comenzar a mediados de 2022.

PRIMEROS ESTUDIOS EN HUMANOS: ENSAYOS DE FASE I DE CUATRO CANDIDATOS ADICIONALES CONCLUIDOS O EN MARCHA

El **DNDI-0690** se identificó en una biblioteca de alrededor de 70 compuestos de nitromidazol a la cual la DNDi tuvo acceso a través de un acuerdo con TB Alliance. El trabajo preclínico finalizó en 2019 y los ensayos de Fase I concluyeron a fines de 2021. Ahora se desarrolló una nueva formulación en comprimidos, más adaptada al uso en contextos de bajos recursos, con el objetivo de lanzar estudios de prueba de concepto en pacientes con LV en 2023.

En 2017, el programa de control y química medicinal de la DNDi identificó un compuesto análogo del acoziborol, un compuesto que se encuentra en estudios avanzados para la enfermedad del sueño. Un estudio de Fase I de dosis única ascendente con ese compuesto, **DNDI-6148**, concluyó mostrando resultados muy prometedores. Un estudio con dosis múltiples ascendentes comenzará a fines del 2022. Se

está evaluando la potencial toxicidad reproductiva con estudios adicionales que se realizarán hasta fines del 2022 y están en marcha actividades para el desarrollo de una formulación en comprimidos.

En abril del 2017, la DNDi y GSK firmaron un acuerdo para el descubrimiento preclínico de dos compuestos para la leishmaniasis que se desarrollaron a través de una colaboración entre la Global Health Unit de GSK y la Drug Discovery Unit de la University of Dundee, con el apoyo financiero de Wellcome. Se concluyó un estudio de Fase I de dosis única ascendente de uno de los compuestos, **GSK3494245/DDD1305143**, y un estudio de dosis múltiples ascendentes está en marcha. El trabajo con otro compuesto, **GSK3186899/DDD853651**, se suspendió en septiembre del 2021 mientras la DNDi evalúa su potencial para seguir avanzando en su desarrollo.

AVANCES RÁPIDOS EN EL DESARROLLO PRECLÍNICO

Como resultado del proceso de optimización de la serie L205 y después de demostrar gran eficacia *in vivo* para LV, el compuesto **DNDI-6174** está revelando un perfil favorable y un nuevo mecanismo de acción entre los compuestos de la cartera de leishmaniasis de la DNDi. Se ha avanzado en el desarrollo farmacéutico del compuesto, incluyendo un estudio exitoso para el desarrollo de una formulación en comprimidos y una evaluación de interacciones medicamentosas. Otros estudios preclínicos están en desarrollo.

POR LO MENOS UN CANDIDATO PRECLÍNICO MÁS

A partir del exitoso programa NTD Drug Discovery Booster de la DNDi y de la colaboración con Takeda Pharmaceutical Company Limited para identificar y hacer avanzar nuevos compuestos contra la LV, la **serie de compuestos químicos S07** ha demostrado eficacia y perfiles de seguridad prometedores. Ahora, la DNDi y Takeda están colaborando en la optimización química medicinal de los leads identificados y han seleccionado dos compuestos para realizar estudios exploratorios de toxicología en 2022. Con apoyo financiero del Fondo GHIT, de Japón, el equipo espera avanzar por lo menos un compuesto y nominarlo para su desarrollo preclínico para LV.

UNA CADENA DE CANDIDATOS CADA VEZ MÁS MADUROS

Con una cadena tan rica de compuestos en desarrollo, las actividades iniciales de descubrimiento de fármacos de la DNDi están empezando a reducir el ritmo tras muchos años de esfuerzos fructíferos. Sin embargo, **los consorcios de optimización de leads** que la DNDi formó con socios de todo el mundo –LOLA en América Latina, LO Australia, LO Estados Unidos y LOCI en India– siguen activos, desarrollando perfiles y haciendo avanzar nuevas series. Además, sigue en marcha la detección de colecciones de productos naturales en busca de potenciales oportunidades y se inició una nueva colaboración con la Universidad de Tokyo, para establecer la capacidad de detección de leishmaniasis en Japón. El exitoso programa de detección **NTD Drug Discovery Booster** de la DNDi, que produjo varios leads para leishmaniasis a lo largo de los años, ahora se está concentrando en nuevos tratamientos para la enfermedad de Chagas.

ESTIMULACIÓN DE LA RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO PARA COMBATIR LA LC

Los parásitos *Leishmania* son capaces de eludir o usar los mecanismos inmunológicos del ser humano y persistir en células humanas. Junto con GeneDesign, una empresa de Ajinomoto, y el apoyo financiero del fondo GHIT, de Japón, la DNDi está desarrollando un **modulador inmunológico, CpG-D35**, como un “refuerzo” terapéutico para estimular la respuesta del sistema inmunológico a la LC y mejorar la efectividad de los tratamientos con medicamentos existentes o nuevas entidades químicas.

El objetivo de la DNDi es desarrollar el CpG-D35 para usarlo en combinación con quimioterapia para el tratamiento de formas complicadas de LC. Si es exitoso para la LC, este modulador inmunológico podría ser evaluado como un tratamiento complementario para la LV, para prevenir el desarrollo de PKDL.

La DNDi concluyó en 2021 un estudio de Fase I con una dosis única ascendente en voluntarios sanos, el cual demostró que CpG-D35 es bien tolerado y seguro. Un estudio de Fase I de dosis múltiples ascendentes comenzará en 2022.

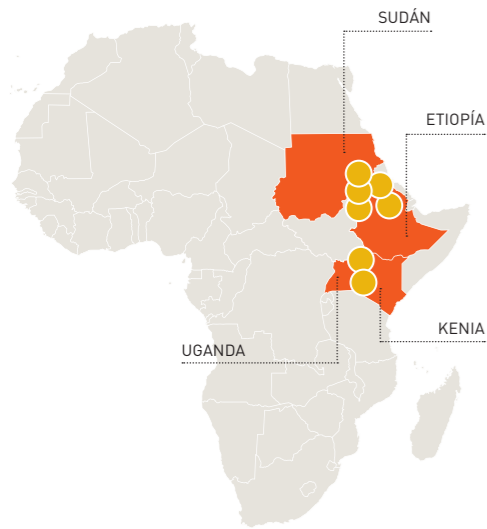
NO HAY TRATAMIENTO SIN DIAGNÓSTICO

La falta de pruebas de diagnóstico rápidas, efectivas y accesibles es un obstáculo al tratamiento ágil de pacientes con LV. Con apoyo de la European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP), el nuevo Consorcio VL-INNO, coordinado por la DNDi, combinará un **estudio de prueba de concepto para el desarrollo de un nuevo régimen de tratamiento eficaz por vía oral para la LV** al desarrollo y evaluación de **pruebas diagnósticas rápidas basadas en antígenos, ensayos con biomarcadores y pruebas de curación no invasivos (o menos invasivos) usando tecnologías digitales e inteligencia artificial** para mejorar el diagnóstico parasitológico y el control de calidad.



ÁFRICA ORIENTAL

África Oriental reporta el 45% de la carga mundial de LV, siendo la región más afectada del mundo por esta forma de leishmaniasis. Hay una necesidad urgente de alternativas al tratamiento estándar actualmente usado para LV en África Oriental que sean más seguras y sencillas. Las personas con LV en la región también se enfrentan a altas tasas de PKDL. En Sudán, aproximadamente un 20% a 30% de los pacientes de LV desarrollan PKDL dentro de seis meses de finalizado el tratamiento, la tasa más alta del mundo.



* Actuales centros participando en ensayos clínicos de leishmaniasis de la DNDi

NUEVOS TRATAMIENTOS EN DESARROLLO

Mejoras en el estándar de tratamiento de LV en África Oriental

El tratamiento actual para LV en África Oriental –estibogluconato de sodio y paromomicina (SSG+PM)–, aunque ya sea una mejora significativa sobre las opciones anteriores, requiere dos dolorosas inyecciones por día, además de hospitalización durante los 17 días del periodo de tratamiento.

En 2021, nuestros equipos y socios concluyeron un ensayo de Fase III en siete centros de estudio en Etiopía, Kenia, Sudán y Uganda, de un tratamiento que combina **miltefosina y paromomicina (MF+PM)**. Realizado en alianza con el consorcio AfriKADIA, el ensayo comparó la eficacia del régimen de 17 días de SSG+PM con un nuevo régimen de 14 días de MF+PM. Los resultados del estudio demostraron que el régimen de MF+PM obtuvo una tasa de cura clínicamente significativa, con eficacia muy similar a SSG+PM en pacientes adultos y pediátricos con LV. Con una inyección menos por día y un tratamiento con tres días menos de duración total, el nuevo tratamiento en combinación es más amigable para el paciente y más sencillo de administrar para los médicos. Además, está asociado con una incidencia más baja de PKDL y no presenta el riesgo de cardiotoxicidad letal asociada con el SSG.

Nuevos tratamientos para PKDL

Como los pacientes con PKDL pueden ser un reservorio de infecciones de LV, su tratamiento temprano y efectivo es crucial para lograr reducciones sostenidas en la transmisión de LV. Nuestro estudio de Fase II en Sudán para probar **anfotericina B liposomal (LAmB) en combinación con MF y MF+PM** terminó con el ingreso y seguimiento de todos los 110 participantes en 2021. Los resultados preliminares del ensayo indican resultados muy buenos con las terapias en combinación, comparadas con el tratamiento estándar. Aun así, falta más por hacer para atender las necesidades de tratamiento de las personas que viven con PKDL y para interrumpir el ciclo de transmisión de LV. El CpG-D35, un adyuvante a la terapia de medicamentos que se está desarrollando principalmente para la LC, también podría tener una función importante en la prevención del desarrollo de PKDL.

ENTREGADO EN 2022

LV/VIH: NUEVA ESPERANZA PARA UNA COINFECCIÓN MORTAL

Investigaciones realizadas por la DNDi y sus socios en Etiopía revelaron que la combinación de MF y LAmB tuvieron altas tasas de eficacia en el tratamiento de LV en personas que viven con VIH, proveyendo evidencia para las nuevas directrices de tratamiento de la OMS para África Oriental y Asia del Sur.

ENTREGADO EN 2010

LV: UN TRATAMIENTO MÁS CORTO Y ASEQUIBLE

Investigaciones coordinadas por la DNDi y sus socios en Etiopía, Kenia, Sudán y Uganda mostraron que una combinación de SSG y PM era segura y tan efectiva como el tratamiento solamente con SSG. La combinación es más sencilla, asequible y reduce la duración del tratamiento a casi la mitad del tiempo.

“

Habiendo sufrido de leishmaniasis a los 14 años, decidí dedicar mi vida a los pacientes con kala-azar. Estoy feliz con el tratamiento actual, que ahora es seguro, más corto y menos tóxico gracias a los avances en la investigación de mejores tratamientos.

El enfermero encargado, **Luke Kanyang'areng'**, en un momento de descanso con Julius Kalokong Lokwalima, sobreviviente de kala-azar de 15 años de edad, en el Sub-County Hospital, en Kacheliba, Kenia.

IMPULSO DEL ACCESO AL TRATAMIENTO

Inspirada por el progreso hacia la erradicación de la LV en Asia del Sur, la OMS ha iniciado conversaciones con países endémicos respecto al diseño de un programa de erradicación de la LC en África Oriental. Para ayudar en esos esfuerzos, **la DNDi lanzó en 2021 el proyecto LeishAccess, con el objetivo de catalizar el uso de nuevas opciones de diagnóstico y tratamiento** para todas las formas de leishmaniasis en cinco países de África Oriental: Etiopía, Kenia, Sudán del Sur, Sudán y Uganda.

En estrecha colaboración con los ministerios de la salud e instituciones asociadas de toda la región, y con apoyo de la EDCTP, el proyecto de tres años busca facilitar el traslado de evidencias para el desarrollo de directrices nacionales y guías de tratamiento de la OMS actualizadas, fortalecer la gestión de la cadena de suministros y su distribución, catalizar la amplia adopción de tratamientos efectivos, fortalecer la capacidad de ampliación en escala y facilitar el acceso a la miltefosina genérica a bajo costo.

Además, los socios están trabajando para evaluar la eficacia y tolerabilidad de la termoterapia para el tratamiento de LC no complicada en Etiopía, reducir brechas de conocimiento a través de investigaciones operativas sobre el acceso a diagnósticos y tratamientos para LV entre grupos vulnerables, y brindar información y abogar por más apoyo nacional y regional para un mejor acceso a pruebas y tratamientos.



LEISHMANIASIS EAST AFRICA PLATFORM (LEAP)

Fundada por la DNDi en 2003, LEAP es una red de investigación clínica que congrega a científicos e instituciones de investigación de Sudán, Etiopía, Uganda y Kenia, con la expectativa de que se unan próximamente instituciones de Eritrea, Somalia y Sudán del Sur. LEAP se dedica a facilitar estudios clínicos y mejorar el acceso a mejores tratamientos para la leishmaniasis en la región.

Con **60 miembros de más de 20 instituciones**, la red ha sido instrumental para reducir las brechas de capacidad de investigación clínica atribuidas al difícil acceso en las áreas distantes más endémicas y a la vasta distribución geográfica de los pacientes afectados por la enfermedad.

La plataforma también facilita la cooperación educativa continua entre los países de África Oriental y la estandarización de procedimientos y prácticas dentro de la región, en la medida de lo posible en el ámbito de las reglamentaciones locales.





* Actuales centros participando en ensayos clínicos de leishmaniasis de la DNDi

AMÉRICA LATINA

Brasil, Colombia, Costa Rica y Perú están entre los diez países con la carga más alta de LC del mundo. Los tratamientos actuales para la LC son costosos y a menudo requieren semanas de dolorosas inyecciones de medicamentos tóxicos llamados antimoniales. A pesar de los graves efectos secundarios, estos medicamentos se usan desde hace más de 60 años para tratar la enfermedad. Las recomendaciones de tratamiento de primera línea para LV en Brasil incluyen el uso de antimoniato de meglumina, que es inyectable y presenta serias limitaciones debido a su toxicidad y necesidad de hospitalización, pero pronto puede estar disponible un tratamiento más seguro si se adoptan nuevas guías de tratamiento.

NUEVO TRATAMIENTO EN DESARROLLO

LC: un tratamiento más corto, más seguro y más efectivo para reemplazar a los antimoniales tóxicos

Los perfiles de seguridad y eficacia de los tratamientos actuales para LC están bien establecidos cuando se administran solos. Para las personas con LC no complicada con lesiones pequeñas en tamaño y número, no localizadas en la cara o en las articulaciones, la termoterapia –aplicación de calor a la lesión durante poco tiempo– es la opción de tratamiento más práctica y efectiva.

El uso de una combinación de opciones terapéuticas existentes que excluya los antimoniales puede mejorar los resultados para los pacientes y reducir tanto los efectos adversos como la duración del tratamiento. El estudio de Fase II de la DNDi concluyó en 2019 y mostró que una combinación de **termoterapia** con 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 base en estos resultados prometedores, la DNDi y sus socios comenzaron un estudio de Fase III en cinco centros de estudio en Bolivia, Brasil, Panamá y Perú. Los resultados se esperan para fines de 2023.

ENTREGADO EN 2022

LV: UN TRATAMIENTO MÁS SEGURO PARA AMÉRICA LATINA

La investigación financiada por el Ministerio de Salud de Brasil e implementada por la Universidad de Brasilia, la DNDi y sus socios en Brasil mostró que la anfotericina B liposomal (LAmB) es más adecuada como tratamiento de primera línea, comparada con el antimoniato de meglumina, debido a la toxicidad más baja y eficacia aceptable de LAmB, información que fue usada en las nuevas guías de tratamiento de la OPS para las Américas.



Rodrigo fue el primero. Tuvo una pequeña lastimadura que no se curaba. Después del diagnóstico, empezó a recibir inyecciones muy dolorosas y lloraba mucho por el dolor. Ivana es más valiente. Son 20 días de tratamiento y, si te pierdes uno, hay que empezar de cero otra vez.

Ana Mariluz Reyes Morales y su familia viven en Ancas, un pueblo en el sur de Perú. Ella y sus dos hijos tienen LC y el hospital donde reciben el tratamiento, en Lima, queda a 12 horas de donde viven.



RESPUESTAS A LAS NECESIDADES DE LOS MÁS DESATENDIDOS

En la investigación médica, niños como Ivana y Rodrigo son a menudo excluidos de los ensayos clínicos, porque la investigación que involucra población pediátrica presenta un conjunto específico de desafíos, entre ellos regulaciones adicionales de seguridad y consideraciones éticas complejas. Por eso, **las orientaciones de tratamiento de LC para niños son inciertas** debido a la falta de evidencias robustas. **Los desafíos son semejantes para adultos mayores**, que también muchas veces quedan fuera de la investigación clínica.

Para ayudar a abordar estos desafíos, la DNDi, en asociación con instituciones miembros de redLEISH en Brasil, Bolivia, Colombia y Perú, colectaron y compartieron datos clave para tener una mejor información de la eficacia y tolerabilidad de varios tratamientos para LC en niños menores de 10 años de edad y adultos mayores de 60 años de edad.

El estudio, que recopiló datos de 1.325 pacientes tratados entre 2014 y 2018 en diez centros participantes, mostró que la mayoría de los pacientes, en especial niños, no contaba con información de seguimiento postratamiento, lo que subraya la necesidad de desarrollar estrategias para mejorar el seguimiento de pacientes, especialmente la población pediátrica. Además, el estudio demostró la importancia de aumentar el acceso a tratamientos alternativos, como termoterapia y miltefosina, en particular para los pacientes mayores, en razón de la toxicidad y larga duración de los tratamientos con antimoniales.

redLEISH

Establecida por la DNDi en 2014, redLEISH reúne a expertos en leishmaniasis de América Latina para aumentar la colaboración y maximizar los recursos y los conocimientos existentes en áreas donde hay brechas preocupantes.

Con más de 200 miembros de más de 80 instituciones en más de 30 países, la red promueve el intercambio de información sobre tratamientos, diagnósticos y ensayos clínicos para LC y permite el intercambio de conocimientos técnicos y científicos entre miembros para identificar prioridades de investigación y la estandarización de metodologías de investigación clínica en LC. Mapeando las necesidades y realizando entrenamientos en Buenas Prácticas Clínicas, redLEISH también fortalece la capacidad de investigación clínica en América Latina.

El foro virtual de redLEISH facilita el intercambio y la colaboración para apoyar la implementación de ensayos clínicos en la región ayudando a superar los desafíos relacionados con el desarrollo y acceso a tratamientos para LC.





ASIA DEL SUR

Los brotes de LV en Asia del Sur representan serios desafíos de salud pública desde mediados del siglo XIX.

Sin embargo, gracias al compromiso de los gobiernos y a alianzas para identificar y ampliar el acceso a tratamientos más cortos y sencillos, la erradicación de la LV como un problema de salud pública en la región está a nuestro alcance.

* Actuales centros participando en ensayos clínicos de leishmaniasis de la DNDi
Los límites de este mapa no reflejan ninguna posición de la DNDi sobre su estatus legal.

NUEVOS TRATAMIENTOS EN DESARROLLO

Nuevos tratamientos para PKDL

Entre el 5% y el 15% de las personas tratadas por LV en Asia del Sur desarrollan PKDL. Como los pacientes con PKDL pueden ser un reservorio de infecciones de LV, su tratamiento temprano y efectivo es crucial para lograr reducciones sostenidas en la transmisión de LV. El seguimiento de los pacientes de nuestro estudio de Fase II realizado en India y Bangladesh para evaluar la seguridad y eficacia de anfotericina B liposomal (LAmB) como monoterapia y en combinación con miltefosina (MF) para pacientes con PKDL concluyó en abril de 2021.

Si bien los resultados preliminares indican mejorías con relación a estándares de atención anteriores, falta aún más por hacer para responder a las necesidades de tratamiento de las personas que viven con PKDL y para interrumpir el ciclo de transmisión de LV. El CpG-D35, un inmunomodulador que se está desarrollando en LC para ser usado como coadyuvante a la terapia de medicamentos para combatir la infección parasitaria, también puede tener una función importante en la prevención del desarrollo de PKDL.

EL PAPEL DE PKDL EN LA TRASMISIÓN DE VL

→ Las lesiones de PKDL contienen el mismo parásito que causa la LV y así es posible que contribuyan a transmitir la enfermedad a otras personas. Los resultados de un innovador estudio de "infectividad" realizado por la DNDi y el Centre for Diarrhoeal Disease Research de Bangladesh (icddr,b) y publicado en 2019 confirma que todas las formas de PKDL pueden contagiar a flebótomos, los vectores de la LV.

→ Los resultados muestran que casi un 60% de 47 pacientes de PKDL en el estudio transmitieron parásitos a flebótomos, lo que significa que podrían infectar a otras personas. Las personas con PKDL a veces pasan mucho tiempo sin tratamiento, de forma que la transmisión de LV puede ocurrir aun cuando la LV está controlada y se notifica un bajo número de nuevas infecciones.

ENTREGADO EN 2022

LV/VIH: NUEVA ESPERANZA PARA UNA COINFECCIÓN MORTAL

Investigaciones realizadas por Médicos Sin Fronteras con apoyo de la DNDi y sus socios en India revelaron que una combinación de MF y LAmB resultaron en altas tasas de eficacia para el tratamiento de LV en personas que viven con VIH, información que fue compartida con la oficina regional de la OMS en Asia del Sur para las nuevas guías de tratamiento.

ENTREGADO EN 2011

LV: NUEVO TRATAMIENTO PARA AYUDAR EN LA ELIMINACIÓN

La investigación realizada por la DNDi y sus socios provee información a la OMS sobre recomendaciones de tratamiento de la LV en Asia del Sur. Un estudio subsecuente de efectividad realizado por la DNDi y sus socios en Bangladesh e India respalda la adopción a nivel nacional de una dosis única de LAmB como terapia de primera línea para el programa de eliminación de LV en Asia del Sur.

“

He estado trabajando como ASHA desde hace 14 años y he visto cómo ha evolucionado el tratamiento de kala-azar. Antes, el tratamiento duraba un mes, pero ahora es un día. Sería mejor si los pacientes no tuvieran que ir al hospital y pudieran tomar el remedio en casa. Espero que con el arduo trabajo de las ASHA, un día eliminemos el kala-azar.

Shishu Kumari es Activista Acreditada en Salud Social (Accredited Social Health Activist, ASHA) en el distrito de Saran en Bihar, India. Más de un millón de ASHA (la palabra en hindi para «esperanza»), todas mujeres, trabajan por toda India para brindar apoyo en atención materna, vacunación infantil, nutrición, control de enfermedades tropicales desatendidas y otras prioridades esenciales de salud pública. Shishu coordina a 20 ASHA en su función de mediadora, brindando capacitación y orientación sobre programas gubernamentales de salud para que, cuando regresen a sus pueblos, puedan compartir información y aumentar la concientización sobre los servicios disponibles, en particular entre las personas más pobres y marginadas de sus comunidades.



ABRIENDO CAMINO PARA LA ELIMINACIÓN DE LV EN INDIA

Desde que se intensificaron las actividades de detección y tratamiento de LV en India, los casos de LV disminuyeron un 98%, de 77.100 casos registrados en 1992 a solamente 1.276 en 2021. Sin embargo, la "recta final" del esfuerzo de India por eliminar la LV presenta desafíos únicos, como también ocurrirá con la eliminación a largo plazo, una vez que se alcance. Será crucial fortalecer el acceso a tratamientos efectivos para los pacientes con recaídas de LV, coinfectados de LV/VIH y otras complicaciones, incluyendo PKDL, que se puede desarrollar meses o años después de que una persona termina el tratamiento para LV.

Para respaldar las etapas finales de la estrategia de erradicación de LV en India y garantizar su sostenibilidad, la DNDi se alió al National Centre for Vector-Borne Disease Control (NCVBDC) y al Rajendra Memorial Research Institute para establecer **Centros de Excelencia en LV en dos centros piloto en Bihar** para gestionar casos complicados de LV que exigen hospitalización y cuidados especializados.

Con financiamiento del programa Global CSR de Takeda, los centros de excelencia capacitarán a profesionales de la salud para asegurar el acceso a las herramientas necesarias para fortalecer la atención a pacientes con LV, PKDL y LV/VIH, incluyendo diagnóstico y tratamiento adecuado. Además, los equipos de la DNDi están trabajando para respaldar el desarrollo de procedimientos operativos estándar para manejar casos complicados en los centros de excelencia, que cumplirán la función de centros de referencia para luego ser replicados en otras áreas endémicas, según las necesidades.



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

DNDi
 15 Chemin Camille-Vidart
 1202 Ginebra, Suiza
 Tel: +41 22 906 9230 | Fax: +41 22 906 9231

DNDi ÁFRICA ORIENTAL
 Tetezi Towers, 3rd Floor, George Padmore Road, Kilimani
 P. O. Box 21936-00505, Nairobi, Kenya
 Tel: +254 20 5003 400

DNDi AMÉRICA LATINA
 Rua São José, 70 – Sala 601, 20010-020 Centro
 Río de Janeiro, Brasil | Tel: +55 21 2529 0400

DNDi ASIA DEL SUR/INDIA
 PHD House, 3rd Floor, 4/2 Siri Institutional Area
 Nueva Delhi 110016, India
 Tel: +91 11 4550 1795

La **Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi)** es una organización internacional sin fines de lucro que **descubre, desarrolla y disponibiliza tratamientos seguros, efectivos y asequibles para los pacientes más desatendidos.**

Utilizamos el poder de la innovación, la ciencia abierta, las alianzas y la incidencia política para encontrar soluciones para una gran injusticia: la falta de medicamentos para enfermedades potencialmente mortales que afectan desproporcionadamente a las personas pobres y marginadas.



Innovamos para salvar vidas

Desarrollamos tratamientos urgentemente necesarios para los pacientes desatendidos y trabajamos para garantizar que sean asequibles, disponibles y adaptados a las comunidades que los necesitan.



Fomentamos soluciones inclusivas y sostenibles

Trabajamos lado a lado con nuestros socios de países de bajos y medianos ingresos para impulsar el progreso y fortalecer los ecosistemas de innovación que ponen las necesidades de las personas en primer lugar.



Abogamos por el cambio

Nos manifestamos en favor de cambios en políticas públicas para permitir una investigación y desarrollo más eficaz y equitativo y el acceso a los frutos de la ciencia a todas las personas necesitadas, independientemente de sus ingresos o dónde vivan.

La DNDi está profundamente agradecida con los más de 250 socios de I+D que han impulsado los programas de leishmaniasis desde 2003. Sepa más: dndi.org/leish-partners

Agradecemos a los donantes del programa de leishmaniasis



STARR International Foundation y otras fundaciones privadas e individuos