

## Editorial

### **Situación actual y perspectivas en el tratamiento de las leishmaniasis tegumentarias en América**

El tratamiento de las leishmaniasis tegumentarias enfrenta actualmente una situación compleja en América como consecuencia del uso consuetudinario de la monoterapia con antimoniales pentavalentes y la limitada disponibilidad de alternativas que ya han demostrado su eficacia y seguridad, pero no son accesibles. El aumento preocupante de las fallas terapéuticas, el incremento de los efectos adversos serios y la aparición de variantes clínicas atípicas, graves, extensas y recurrentes resalta la urgencia de contar con otras opciones de tratamiento. Hay varios medicamentos, algunos ya viejos, otros menos (anfotericina B y pentamidina), y los más o menos nuevos (miltefosina, paromomicina), que constituyen alternativas interesantes.

A continuación, comento brevemente algunas de las circunstancias por las cuales considero complejo el panorama.

### **Problemas con el tratamiento actual**

#### ***Eficacia y seguridad del medicamento disponible***

Los antimoniales pentavalentes han estado en uso por más de 70 años y continúan siendo la primera elección en muchos países, incluido Colombia. Y no es tanto por sus bondades sino, más bien, por la falta de otros medicamentos seguros y efectivos. Para compensar la reducción en las tasas de curación con estos compuestos, se incrementó la dosis, con lo que aumentaron los efectos adversos serios, obligando a dar marcha atrás en la dosis y poner un límite (3 ampollas=15 mg/kg/día aproximadamente).

#### ***Eficacia, seguridad y disponibilidad de las alternativas sistémicas***

La miltefosina, la pentamidina y la anfotericina B tienen una eficacia similar a la de los antimoniales pentavalentes. El perfil de seguridad de la miltefosina es mejor que el de estos y sus efectos adversos se limitan a alteraciones leves a moderadas del aparato gastrointestinal. Es el único medicamento oral disponible para el tratamiento de la leishmaniasis, lo cual facilita el tratamiento en niños. La pentamidina y la anfotericina B se administran parenteralmente. El volumen que se inyecta y el número de dosis de pentamidina establecidos son menores, lo que mejora el cumplimiento del tratamiento. Estos medicamentos apenas están siendo incluidos en las guías de manejo de algunos países y el principal inconveniente es su disponibilidad y su costo.

#### ***Variabilidad de resultados***

La eficacia de los antimoniales pentavalentes fluctúa entre 45 y 85 %. Esta variabilidad puede obedecer a muchas circunstancias, incluidas las diferencias en la sensibilidad de las especies de *Leishmania*, las diferencias presentes en

#### **Citación:**

Soto J. Situación actual y perspectivas en el tratamiento de las leishmaniasis tegumentarias en América. Biomédica. 2019;39:237-40

el huésped, el tipo de lesión, etc. Otro factor importante es la gran diversidad de los criterios incluidos en los protocolos de investigación y de manejo clínico para medir la eficacia. Todos estos aspectos dificultan el análisis de datos, el planteamiento de conclusiones y el diseño de guías únicas.

### ***Evidencia insuficiente***

La información obtenida de los pacientes atendidos en los hospitales de las zonas endémicas es incompleta y de mala calidad. Los seguimientos son cortos y más del 80 % de los pacientes no regresan a los controles, así que la evidencia sobre el resultado real del tratamiento es muy deficiente. Los ensayos clínicos publicados tienen insuficiencias metodológicas y carecen de uniformidad en las definiciones, las mediciones y los tiempos; además, los seguimientos en los protocolos de investigación son de 6 a 12 meses, lo que permite detectar recurrencias en el corto plazo, pero no las recidivas a largo plazo. La recomendación de hacer ensayos clínicos controlados en cada país con todos los medicamentos parece razonable, pero suena utópica en las circunstancias actuales y con los recursos disponibles.

### **Problemas para desarrollar nuevos medicamentos**

En este sentido, debe mencionarse el escaso interés y los recursos limitados de las instituciones académicas y de los centros de investigación, cuya prioridad no son las leishmaniasis. Asimismo, es poco el interés de las casas farmacéuticas para desarrollar nuevos medicamentos contra la leishmaniasis, especialmente para la forma cutánea, en cuyo tratamiento es indispensable más de una modalidad terapéutica.

Por otra parte, las entidades gubernamentales reconocen las necesidades, pero no tienen los recursos ni la infraestructura para acometer el desarrollo de alternativas terapéuticas, a lo que se suma el que los enfermos de leishmaniasis no tienen poder ni peso político para convertirse en factores de presión que exijan la dotación de medicamentos y, menos aún, de fondos para la investigación. Además, no se cuenta con modelos preclínicos adecuados que permitan una tamización y una evaluación más precisa de la actividad de nuevos compuestos.

### **Problemas con la atención de los enfermos**

Quienes sufren leishmaniasis, generalmente viven en zonas apartadas y con acceso limitado a los centros de atención médica. Son jornaleros o cultivan sus parcelas, de manera que si no trabajan no tienen ingresos. Para buscar asistencia médica deben dejar a su familia y su trabajo y viajar largas distancias, y todo ello por su propia cuenta y riesgo.

Asimismo, no existe un método diagnóstico simple, preciso, sensible, específico, seguro y económico, por lo que el paciente puede verse abocado a asistir varias veces al hospital para repetir el único examen disponible en el primer nivel de atención, o asumir los costos y las demoras propias de los exámenes más especializados. Usualmente, el enfermo debe ir al menos dos o tres veces al puesto de salud: a la consulta inicial, para recibir el resultado del examen y la prescripción del medicamento y, luego, para iniciarlo cuando llega, pues en muchos sitios es norma que se remita la solicitud del tratamiento una vez confirmado el diagnóstico, de suerte que podrían transcurrir de una a seis semanas entre la consulta y el inicio del tratamiento.

La atención de los enfermos con leishmaniasis usualmente está a cargo de profesionales de la salud recientemente egresados y sin experiencia en la enfermedad, pues ellos son los destinados a prestar el servicio social en las zonas endémicas. Estos profesionales tienen una alta rotación y no hay programas de educación y entrenamiento que los capaciten. Además, en algunos lugares, por ejemplo en Colombia, la atención es prestada por dos entidades distintas: una es responsable por el diagnóstico y otra por el tratamiento. Y no siempre hay buena coordinación entre ellas. Se suma a esto que los exámenes de control del tratamiento ordenados en las guías de manejo no siempre están disponibles en los sitios habituales de atención de los enfermos en el primer nivel, lo que retarda el tratamiento o lo encarece, ya que algunos pacientes asumen el costo para evitar más demoras.

### **Perspectivas**

El problema con los medicamentos es importante, pero no necesariamente es el mayor. Temas como el diagnóstico preciso, el acceso a los servicios de salud y el seguimiento a largo plazo, también deben resolverse.

Todos los enfermos deben ser tratados, pero no todos tienen que recibir tratamiento sistémico. Debemos encontrar el método para determinar quiénes pueden ser tratados localmente, quiénes están en riesgo de que la enfermedad se agrave o se disemine, y quiénes pueden presentar complicaciones tardías para administrarles los medicamentos sistémicos más efectivos y seguros.

El uso de dos o más intervenciones terapéuticas simultáneas (medicamentos contra la leishmaniasis, medios físicos, inmunomodificadores) parece una opción lógica y se deben hacer más estudios para establecer cuáles son las más adecuadas, pensando en que los tratamientos combinados deben ser la norma desde el comienzo y no la alternativa cuando falla la monoterapia.

Por otra parte, el tratamiento local con cremas, medios físicos o inyecciones parece una opción razonable para la enfermedad limitada a la piel y se deben continuar los estudios clínicos para definir su uso.

Asimismo, el incremento de los casos de leishmaniasis cutánea en niños y mujeres obliga a buscar aproximaciones terapéuticas que sean efectivas, seguras y fáciles de administrar en esos grupos, en tanto que la limpieza, la eliminación de la costra, la humectación y la protección de la úlcera, deben ser parte integral y fundamental del manejo de la leishmaniasis cutánea.

Por otro lado, el tratamiento de los enfermos con leishmaniasis mucosa debe incluir el manejo de las secuelas, la recuperación de la función, la remodelación estética y la reparación de las relaciones sociales y familiares que pudieron haberse deteriorado como consecuencia de la enfermedad.

En otro sentido, la revisión y la actualización de las guías de manejo en cada país debe hacerse conjuntamente con representantes de la academia, de los centros de investigación, de las instituciones que manejan los enfermos y de los ministerios de salud, de suerte que se tengan en cuenta todos los puntos de vista y se tomen decisiones que sean útiles, aplicables, factibles y efectivas.

Hay que organizar un mecanismo para que los jóvenes profesionales encargados de la salud en las zonas endémicas puedan consultar en tiempo real con centros o personas expertas que les puedan ayudar a enfrentar aquellas situaciones particulares no contempladas en las guías de manejo, y que los orienten y acompañen en el manejo con los tratamientos aprobados, pero, también, para que tengan más seguridad en el momento de usar los nuevos medicamentos.

Asimismo, se debe diseñar un mecanismo efectivo de seguimiento de todos los enfermos que recibieron tratamiento para garantizar que fueron correctamente tratados y para obtener datos sobre los resultados a largo plazo que nos permitan establecer cifras reales sobre la efectividad de los diversos tratamientos.

Hubo una época en la que el proceso era simple: se hacía el diagnóstico y se administraban los antimoniales pentavalentes. Hoy la situación se ha vuelto más compleja, pues son muchos los factores que deben considerarse antes de administrar el tratamiento y son varias las opciones terapéuticas. Tenemos que superar la monoterapia —sea con el producto que sea— y plantear combinaciones seguras y efectivas, pero, sobre todo, que estén disponibles, pues es lamentable que hoy sepamos que la miltefosina oral, la paromomicina en crema, la pentamidina inyectable y la anfotericina B liposómica podrían resolver buena parte del problema, pero su acceso está restringido por las regulaciones o por los caprichos del mercado.

Jaime Soto

Fundación Nacional de Dermatología, FUNDERMA, Santa Cruz, Bolivia

### Lecturas recomendadas

Chakravarty J, Sundar S. Current and emerging medications for the treatment of leishmaniasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;7:1-15. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1609940>

Hefnawy A, Berg M, Dujardin JC, De Muylder G. Exploiting knowledge on leishmania drug resistance to support the quest for new drugs. *Trends Parasitol*. 2017;33:162-174. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2016.11.003>

Sampaio RNR, Silva JSFE, Paula CDR, Porto C, Motta JOCD, Pereira LIA, *et al*. A randomized, open-label clinical trial comparing the long-term effects of miltefosine and meglumine antimoniate for mucosal leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;28;52:e20180292. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0292-2018>

Machado GU, Prates FV, Machado PRL. Disseminated leishmaniasis: Clinical, pathogenic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94:9-16. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198775>

Sosa N, Pascale JM, Jiménez AI, Norwood JA, Kreishman-Detrick M, Weina PJ, *et al*. Topical paromomycin for New World cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;2;13(5):e0007253. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007253>

Iranpour S, Hosseinzadeh A, Alipour A. Efficacy of miltefosine compared with glucantime for the treatment of cutaneous leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2019;31:e2019011. <https://doi.org/10.4178/epih.e2019011>



## Editorial

### **Current situation and perspectives in the treatment of tegumentary leishmaniases in America**

The treatment of tegumentary leishmaniasis faces a very complex situation in America as a consequence of the perennial use of pentavalent antimonials as monotherapy and the limited availability of alternatives whose efficacy and safety have been proven, but are not accessible. The worrying increase in therapeutic failures and serious adverse events and the emergence of atypical, severe, extensive, and recurrent clinical variants demand the search for other therapeutic options. There are several medications (amphotericin B, pentamidine, miltefosine and paromomycin) that are interesting alternatives.

#### **Problems with the current treatment**

##### ***Efficacy and safety of available drugs***

The pentavalent antimonials have been in use for over 70 years and they continue to be the first choice in many countries, including Colombia, which responds not so much to their benefits but, rather, to the lack of other safe and effective medicines. To compensate for the reduction in healing rates with pentavalent antimonials, the dose was increased (from 10 mg/kg/day for 10 days to 20mg/kg/day during 20 or 30 days), with the consequent increase of serious adverse events, which forced to reverse the dose and put a limit (3 amps=15 mg/kg/day approximately).

##### ***Efficiency, security, and availability of systemic alternatives***

Miltefosine, pentamidine, and amphotericin B have similar efficacy to pentavalent antimonials. The safety profile of miltefosine is better than that of these compounds and its adverse effects are limited to mild to moderate gastrointestinal symptoms. This is the only oral medication available for the treatment of leishmaniasis, which facilitates treatment in children. Pentamidine and amphotericin B are administered parenterally. The volume to be injected and the number of doses used with pentamidine is lower, which improves adherence. These medications are just being included in the management guidelines of some countries and the main inconveniences are their availability and cost.

##### ***Variability of results***

The effectiveness of pentavalent antimonials is between 45 and 85%. This variability can be due to many circumstances including differences in susceptibility of the different *Leishmania* species, differences in the host, type of disease, etc. Another important factor is the wide diversity in the criteria to measure efficacy in research and clinical protocols. All these aspects make it difficult to analyze data, draw conclusions, and design unified guides.

##### ***Insufficient evidence***

The information obtained from patients seen at hospitals in endemic areas is incomplete and of poor quality. The follow-ups are short and more than 80% of the patients do not return to control visits, so the evidence about the actual result of treatment is very poor. The published clinical trials have methodological deficiencies and lack of uniformity in definitions, measurements, and times. In addition, the follow-ups in research protocols are from 6 to 12 months, which allows detecting recurrences in the short term

#### **Citación:**

Soto J. Current situation and perspectives in the treatment of tegumentary leishmaniases in America. Biomédica. 2019;39:237-40

but not relapses in the long term. The recommendation to conduct controlled clinical trials in each country with all drugs seems reasonable but non-realistic given the circumstances and current resources.

### **Problems for the development of new medications**

There are insufficient interest and limited resources in academic institutions and research centers that do not consider leishmaniasis a priority. Besides, the pharmaceutical companies show little interest to develop new anti-leishmanial drugs, especially for the tegumentary form of the disease, for which more than one therapeutic modality is indispensable. On the other hand, government institutions are aware of the needs but do not have the resources nor the infrastructure to undertake the development of therapeutic alternatives.

Also, the patients with leishmaniasis do not have the power or the political import to exert pressure and demand the provision of medicines and, even less, funds for research. Besides, the lack of adequate preclinical models that allow a more accurate screening and evaluation of the activity of new compounds is a problem as well.

### **Problems with patient care**

The people affected by leishmaniasis generally live in remote areas with limited access to health care centers. They are day laborers or cultivate their own small farms, so if they do not work, they do not have an income. To seek medical assistance they must leave their family and work and travel long distances and all this at their own expenses.

Another difficulty is that there is no simple, accurate, safe and economical diagnostic method, so the patient may have to go to the hospital several times to repeat the only available test at this level or assume the costs and delays for more specialized exams. Patients usually have to go two or three times to the health post: first for the initial consultation, then to receive laboratory results and the prescription of the medication, and, finally, to start the treatment when the drug arrives because, in many places, medications are delivered only after the parasitological diagnosis is performed. Therefore, one to six weeks may elapse between the consultation and the start of the treatment.

The care of patients with leishmaniasis is usually provided by young health professionals with no experience in the disease since they are those sent to provide social service in endemic areas. These professionals have a high turnover and there are no education and training programs to teach them.

In some places, Colombia, for example, care is provided by two different entities: One is responsible for diagnosis and the other for treatment and not always there is good coordination between them.

Laboratory tests to control treatment according to official guidelines are not always available in the first level of health care, which is usually where leishmaniasis patients are seen, and this delays the treatment or makes it more expensive since some patients assume the cost to avoid further delays.

### **Perspectives**

The problems related to the therapy are important, but not necessarily the most important. Issues such as accurate diagnosis, accessibility to health services, and long-term follow-up should also be resolved.

All patients must be treated but not all of them have to receive systemic treatment. We must find the method to identify those who can be treated locally versus those who need systemic therapy because they are at risk of developing more severe disease or of disseminating it or having late complications.

The use of two or more simultaneous therapeutic interventions (antileishmanial drugs, physical therapies, immunomodifiers) seems a logical option and more studies should be done to identify the most appropriate ones always in the idea that combined treatments should be the rule from the beginning and not the alternative when monotherapy fails. Local treatment with creams, physical measures or injections seems a reasonable option for a disease affecting the skin and clinical studies should be continued to refine its use.

The increase of cutaneous leishmaniasis in children and women forces us to look for effective, safe, and easy-to-administer therapeutic approaches in these groups. In addition, cleaning, moisturizing, and protecting the ulcer should be an integral and fundamental part of the management of cutaneous leishmaniasis.

The treatment of patients with mucosal leishmaniasis should include the management of sequelae, the recovery of function, the aesthetic remodeling, and the repair of social and family relationships that may have deteriorated as a result of the disease.

The revision and updating of the official guides in each country should be carried out jointly by representatives of the academy, research centers, and health care institutions, as well as the ministries of health, to consider all points of view and make useful, applicable, feasible, and effective decisions.

It is necessary to organize a mechanism to provide advice, counselling, and support in real time to those young professionals working in endemic areas through centers or experts that can help them face those particular situations out of official guidelines and guide them in the use of approved treatments but also in the use of new medicines when appropriate.

An effective follow-up mechanism must be designed for all the patients to ensure that they were correctly treated and, very important, to obtain long-term data results that allow us to establish real appraisal on the effectiveness of drugs.

There was a time when the process was simple: Diagnosis was made and pentavalent antimonials were administered. Today, the situation has become more complex because there are many factors to consider before administering treatment and several therapeutic options. We have to overcome the idea of monotherapy (whatever the product) and move to safe and effective combinations, but the drugs need to be available. It is unfortunate that we know today that oral miltefosine, paromomycin cream, injectable pentamidine, and liposomal amphotericin B could solve much of the problem, but access is restricted by regulations or market considerations.

Jaime Soto

Fundación Nacional de Dermatología, FUNDERMA, Santa Cruz, Bolivia

### **Recommended readings**

Chakravarty J, Sundar S. Current and emerging medications for the treatment of leishmaniasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;7:1-15. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1609940>

Hefnawy A, Berg M, Dujardin JC, De Muylder G. Exploiting knowledge on leishmania drug resistance to support the quest for new drugs. *Trends Parasitol*. 2017;33:162-74. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2016.11.003>

Sampaio RNR, Silva JSFE, Paula CDR, Porto C, Motta JOCD, Pereira LIA, *et al.* A randomized, open-label clinical trial comparing the long-term effects of miltefosine and meglumine antimoniate for mucosal leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;28;52:e20180292. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0292-2018>

Machado GU, Prates FV, Machado PRL. Disseminated leishmaniasis: Clinical, pathogenic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94:9-16. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198775>

Sosa N, Pascale JM, Jiménez AI, Norwood JA, Kreishman-Detrick M, Weina PJ, *et al.* Topical paromomycin for New World cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;2;13:e0007253. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007253>

Iranpour S, Hosseinzadeh A, Alipour A. Efficacy of miltefosine compared with glucantime for the treatment of cutaneous leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health.* 2019;31:e2019011. <https://doi.org/10.4178/epih.e2019011>