

InfoLEISH

Boletín informativo de la redLEISH - 7ª edición

Septiembre de 2023

EDITORIAL

El tiempo es inexorable y el 2030 está cada vez más cerca. La hoja de ruta de la OMS sobre las enfermedades tropicales desatendidas 2021-2030 definió metas y estrategias específicas y transversales para el control de la leishmaniasis cutánea (LC) en todo el mundo, con el objetivo de detectar y notificar el 85% de todos los casos de LC y tratar el 95% de todos los casos detectados y notificados en todos los países donde la LC es endémica. Se identificaron tres acciones críticas: 1) desarrollar un tratamiento oral o tópico para usar en los centros de salud; 2) brindar pruebas de diagnóstico rápido (PDR) para la detección y el tratamiento de casos; y 3) mejorar la vigilancia y el monitoreo del impacto de las intervenciones de control.

A medida que pasa el tiempo, si bien se han logrado algunos progresos, notamos con preocupación que el objetivo del control de la LC podría no alcanzarse de aquí al 2030, como está previsto.

La DNDi, en colaboración con sus socios, continúa avanzando en el desarrollo de un medicamento oral y ahora está planeando un estudio de prueba de concepto para probar una nueva entidad química oral, que se espera comience en 2024. También esperamos terminar en 2024 el estudio de dosis múltiples ascendentes del inmunomodulador CpG D35 que se está llevando a cabo en Colombia.

Varios grupos, en diferentes etapas clínicas, están trabajando con distintas formulaciones tópicas y un compuesto oral

más. Sin embargo, teniendo en cuenta la tasa de desgaste de todos los compuestos durante el desarrollo clínico, el tiempo necesario para realizar estudios de Fase II y III, las necesidades de financiación y todos los estudios de química, fabricación y controles exigidos por las autoridades reguladoras estrictas para registrar un nuevo tratamiento, creemos que ninguna de las opciones de tratamiento mencionadas estará disponible antes del 2030.

Un fenómeno similar se observa en el campo del diagnóstico: faltan PDR asequibles y sensibles para la detección de casos de LC en el nivel de atención primaria. Observando el escenario internacional, aparentemente una PDR para la detección de LC tampoco estará disponible hasta el 2030.

La falta de recursos financieros sigue siendo un cuello de botella crucial y significativo que obstaculiza los esfuerzos de investigación y desarrollo de diagnósticos y tratamientos para la LC. Sorprendentemente, a pesar de toda la evidencia sobre la carga de la LC en la calidad de vida, discapacidad, segregación social y salud mental de los pacientes, la mayoría de los donantes, agencias de financiación y otras partes interesadas continúan sin considerar a la LC como una ETD importante. Son necesarios cambios radicales para modificar esta visión y atraer más recursos para la I+D en LC. Por lo tanto, todos debemos emprender urgentemente todos los esfuerzos posibles para aumentar la sensibilización sobre la LC en cada oportunidad.

BYRON ARANA, DNDi





Sumario

- | | |
|---|--|
| <p>01 Editorial</p> <p>02 Desafíos y acciones urgentes para el diagnóstico de la leishmaniasis cutánea: un manifiesto de los investigadores de redLEISH</p> <p>04 Evaluación de kit de detección de antígeno por inmunocromatografía para el diagnóstico de leishmaniasis cutánea ulcerada en estudio multicéntrico en Brasil</p> <p>06 Desarrollo de una prueba de reacción intradérmica de Montenegro de segunda generación en Brasil</p> | <p>07 Aplicación móvil de la OMS para desarrollar capacidades para enfermedades tropicales desatendidas de la piel</p> <p>08 AMPHODEPOT®, una nueva terapia de dosis única para la leishmaniasis cutánea</p> <p>11 Ensayo clínico aleatorizado de MSF con nuevas modalidades de tratamiento para la leishmaniasis cutánea causada por <i>Leishmania tropica</i> en Pakistán</p> <p>12 El Fondo Estratégico de la OPS: mejorando el acceso y disponibilidad a medicamentos para las leishmaniasis</p> <p>15 Perspectivas de movilización social de las personas afectadas por la leishmaniasis</p> |
|---|--|

DESAFÍOS Y ACCIONES URGENTES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA: UN MANIFIESTO DE LOS INVESTIGADORES DE REDLEISH

MARINA CERTO, JOELLE RODE y DIOGO GALVÃO, DNDi



La brecha de innovación y acceso al diagnóstico sigue representando uno de los grandes desafíos para el control de la leishmaniasis cutánea (LC) como un problema de salud pública. El desarrollo de pruebas diagnósticas rápidas, de alto rendimiento y fáciles de usar en la atención primaria de salud es esencial para alcanzar los objetivos establecidos para la LC en la Hoja de Ruta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las enfermedades tropicales desatendidas 2021-2030. Actualmente, la falta de herramientas adecuadas provoca retrasos en el diag-

nóstico y el tratamiento, lo que aumenta el sufrimiento y el riesgo de morbilidad para las personas afectadas.

Para orientar esta necesidad de innovación, la Fundación para Nuevos Diagnósticos Innovadores (FIND), junto con expertos de regiones endémicas, propuso un perfil de producto objetivo (TPP), aprobado por el Grupo Técnico Consultivo de Diagnósticos (DTAG) para enfermedades tropicales desatendidas de la OMS, que define los requisitos para el desarrollo de herramientas de diagnóstico rápido para la leishmaniasis dérmica.

Reconociendo esta prioridad de investigación y desarrollo, los investigadores de redLEISH lanzaron en agosto de 2022, durante su 7ª reunión realizada en el congreso internacional WorldLeish 7, un [Manifiesto](#) dirigido a la comunidad científica, autoridades sanitarias y financiadores, llamando la atención sobre la urgente necesidad de desarrollo tecnológico de pruebas diagnósticas fáciles de realizar para la LC guiado por los criterios acordados en el TPP. Dada la escasez de recursos, el documento también destaca la urgencia de aumentar el incentivo y la financiación para todas las etapas del proceso. Según



el último informe de G-Finder¹, en 2021 solo se invirtieron US\$ 200.000 en investigación y desarrollo (I+D) para el diagnóstico de las leishmaniasis, lo que representa el 0,5% de la financiación total para la enfermedad (US\$ 40 millones).

Las partes interesadas deben asumir un compromiso coordinado para promover el desarrollo, validación, pro-

ducción e implementación de nuevas herramientas de diagnóstico adecuadas a la enfermedad. Además, es importante fomentar iniciativas que permitan a los pacientes afectados por la LC acceder al diagnóstico y tratamiento temprano.

Para contribuir a las acciones prioritarias enumeradas en el Manifiesto y como fuera recomendado en la reunión de redLEISH,

se creó un grupo de trabajo con la participación de varios colaboradores de la red.

Desde su lanzamiento, el Manifiesto ha sido difundido en diversos medios digitales y en congresos, como el Congreso de la Sociedad Brasileña de Medicina Tropical (MEDTROP 2022) y el XVIII Congreso Colombiano de Parasitología y Medicina Tropical. •

redLEISH agradece por el amplio apoyo recibido y las más de 700 firmas recolectadas hasta mayo de 2023. El Manifiesto continúa disponible para más firmas. Apoye y difunda esta iniciativa accediendo a la petición en línea utilizando el código QR a continuación.



Referencia

¹ <https://www.policycuresresearch.org/analysis/#45419007f46cdb352>





EVALUACIÓN DE KIT DE DETECCIÓN DE ANTÍGENO POR INMUNOCROMATOGRAFÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LEISHMANIASIS CUTÁNEA ULCERADA EN ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN BRASIL

MARIA INÊS FERNANDES PIMENTEL y LILIAN MOTTA CANTANHÊDE,
Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz)



La leishmaniasis tegumentaria afectó en promedio a 16.471 personas por año en Brasil entre 2017 y 2021, cerca del 95% de las veces en la forma cutánea (LC)¹. El diagnóstico diferencial engloba principalmente piodermatitis, micosis subcutáneas y sistémicas, vasculopatías y cáncer de piel. El diagnóstico correcto es necesario para el inicio oportuno del tratamiento específico, que se efectúa con medicaciones tóxicas y debe preferiblemente ser establecido mediante confirmación de laboratorio. Tratar como LC una afección diferente puede empeorar el pronóstico del paciente.

En la red pública de salud brasileña, el método más accesible para el diagnóstico es el examen directo a través de la escarificación de la lesión^{2,3}. La complejidad,

que exige estructura de laboratorio y profesionales especializados, y el costo elevado de la histopatología, cultivos y exámenes moleculares³ los vuelven restringidos a centros de referencia. La recolección de material para el examen directo por escarificación de la úlcera es realizada por un profesional de la salud capacitado aún en donde el médico no esté disponible, sin involucrar anestesia, especialmente en condiciones de escasez de otros recursos de laboratorio³. La sensibilidad del examen directo con coloración para *Leishmania* varía de acuerdo con el lugar de recolección del material en la lesión y la experiencia de la persona que realiza la lectura de la lámina³.

Recientemente, fue aprobado por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA) un kit de

diagnóstico, el LSH Cutánea ECO Test⁴, para la detección cualitativa por inmunocromatografía con anticuerpo específico antiperoxidoxina de antígenos de especies de *Leishmania* causantes de leishmaniasis cutánea, inclusive *L. (V.) braziliensis* y *L. (L.) amazonensis*. El resultado está disponible en 20 a 30 minutos, con la ventaja adicional de que el kit se puede almacenar a temperatura ambiente (2 a 30°C)⁴. Una prueba rápida inmunocromatográfica semejante para detección de antígeno de *Leishmania* fue evaluado en Surinam en un área endémica para *L. (V.) guyanensis*⁵ y en Perú en un área endémica principalmente para *L. (V.) braziliensis*⁶. La prueba tiene buena especificidad, no obstante menor sensibilidad comparado con la PCR. En Afganistán, la misma prueba resultó en una sensibilidad mayor⁷, lo

Referencias

- BRASIL. Ministerio de Salud. DATASUS. Leishmaniose tegumentar americana – Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Brasil. Disponible en: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinanet/cnv/ltabr.def> Consultado el 28/04/23.
- Goto H, Lindoso JAL. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8(4):419-33.
- Mello CX, Madeira MF. Skin scraping is the most accessible technique for the parasitological diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2015; 92(5): 1082.
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Consultas. Producto LSH Cutánea ECO Test. Disponible en: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351534657201773/> Consultado el 20/01/22.
- Schallig HDFH, Hu RVP, Kent AD et al. Evaluation of point of care tests for the diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Suriname. *BMC Inf Dis.* 2019; 19:25.
- Grogl M, Joya CA, Saenz M, et al. Evaluation of a diagnostic device, CL Detect rapid test for the diagnosis of New World cutaneous leishmaniasis in Peru. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023; 17(3): e0011054;
- Vink MMT, Nahlzat SM, Rahimi H et al. Evaluation of point-of-care tests for cutaneous leishmaniasis diagnosis in Kabul, Afghanistan. *EBioMedicine.* 2018; 37: 453-60.

que podría explicarse por la diferencia en las cargas parasitarias entre las especies de *Leishmania* de los continentes asiático, europeo y africano en relación con las Américas o diferencias antigénicas entre las especies⁶.

Es importante resaltar que en las especies de *Leishmania* frecuentes en Brasil, especialmente en *L. braziliensis*, se conocen diferencias genotípicas que se expresan en fenotipos diversos⁸. Por lo tanto, se realizará un estudio multi-

céntrico en diversas unidades de referencia para LC en contextos geográficos y epidemiológicos distintos (Río de Janeiro, Minas Gerais, San Pablo, Mato Grosso do Sul y Rondonia). Se evaluará el desempeño (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo) del LSH Cutánea ECO Test en el diagnóstico de la LC en muestras clínicas obtenidas de pacientes con lesiones cutáneas ulceradas que aún no hayan sido sometidos a tratamiento específico para LC. El re-

sultado será comparado con el del examen parasitológico directo y el de la qPCR. El desempeño de la prueba se analizará de acuerdo con los diferentes instrumentos de recolección, las especies infectantes y las cargas parasitarias. Este estudio permitirá evaluar un método diagnóstico rápido, de simple realización e interpretación, con potencial de uso en el lugar de atención de los pacientes con sospecha de LC, lo que representaría un gran avance en la asistencia sanitaria. •



Referencia

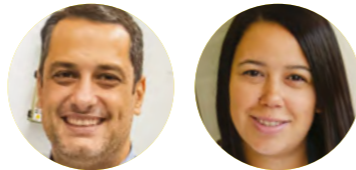
- ⁸ Silva CS, Guimarães LH, Silva JA, Magalhães V, Medina L, Queiroz A, Paulo Machado PRL, Schriefer A. Molecular epidemiology and in vitro evidence suggest that *Leishmania braziliensis* strain helps determine antimony response among American tegumentary leishmaniasis patients. *Acta Tropica.* 2018; 178:34-39.





DESARROLLO DE UNA PRUEBA DE REACCIÓN INTRADÉRMICA DE MONTENEGRO DE SEGUNDA GENERACIÓN EN BRASIL

FABIANO BORGES FIGUEIREDO y MONIQUE PAIVA DE CAMPOS,
Laboratorio de Referencia en Leishmaniasis - Instituto Carlos Chagas - Fiocruz PR



Las leishmaniasis son causadas por protozoarios del género *Leishmania*, transmitidos por flebótomos en diversas regiones de América Latina. Actualmente, más de mil millones de personas corren el riesgo de infección en áreas endémicas, con más de un millón de nuevos casos anualmente. La leishmaniasis cutánea (LC) se caracteriza por nódulos y úlceras que se autolimitan en 3 a 18 meses, pudiendo dejar cicatrices; por otro lado la forma mucosa es más debilitante, con lesiones en las mucosas de la nariz, boca y garganta que pueden llevar a la desfiguración y, a veces, a la muerte. En el ser humano, la respuesta inmune mediada primariamente por células TH1 ha sido asociada a los casos de LC y leishmaniasis tegumentaria americana (LTA), lo que se refleja en el desarrollo de métodos diagnósticos.

En Brasil, el Centro de Producción e Investigación de Inmunobiológicos (CPPI) de la Secretaría de Salud del estado de Paraná producía y distribuía el antígeno de Montenegro, preservado con fenol a 0,4%, para la prueba de intradermorreacción de Montenegro (IDRM) para la Red Pública de Salud. Sin embargo, su producción, que ya era la única en el mundo, fue interrumpida en 2013 por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), que consideró la planta de producción de este antígeno inadecuada para su clasificación. Vale resaltar que aún hoy no se conocen los agentes antigénicos responsables por la reacción de hipersensibilidad tardía revelada por



la prueba y que, siendo una prueba de naturaleza alérgica y de uso *in vivo*, requiere una producción cuidadosamente estandarizada y controlada. De esta forma, se vuelve evidente la urgencia en desarrollar una prueba de IDRM que mantenga una fácil ejecución, alta sensibilidad y bajo costo, y que sea más moderna y segura, a través de la utilización de antígeno purificado, o semipurificado, a semejanza del antígeno proteico purificado para el diagnóstico de la tuberculosis.

Principalmente para las unidades de salud, la falta de pruebas de IDRM tuvo impacto directo en el diagnóstico de la leishmaniasis tegumentaria y mucosa. Diversos casos se presentan en lugares de difícil acceso y con poca oferta de exámenes diagnósticos tales como cultivos parasitológicos, PCR e histopatología. En estos lugares, el diagnóstico realizado por profesionales de la salud capacitados para la realización de la prueba de IDRM sor-

teaba la falta de médicos para recolectar las biopsias y de laboratorios con infraestructura para las otras técnicas diagnósticas, permitiendo un diagnóstico rápido y contribuyendo al éxito del tratamiento. Además, las lesiones mucosas pueden estar en una región anatómica de compleja recolección, dificultando el diagnóstico.

La prueba de IDRM resulta esencial en un país como Brasil, donde los casos son diversos y distribuidos por todo el territorio. La falta de recursos humanos en el área de salud en algunos lugares y la falta de recursos financieros para la realización de técnicas diagnósticas más complejas empeoran la cronicidad de la enfermedad, dificultando el tratamiento.

El desafío es producir una prueba de IDRM estandarizada y que siga las normativas de ANVISA para fortalecer el control de la leishmaniasis tegumentaria y mucosa. •

APLICACIÓN MÓVIL DE LA OMS PARA DESARROLLAR CAPACIDADES PARA ENFERMEDADES TROPICALES DESATENDIDAS DE LA PIEL

JOSE ANTONIO RUIZ POSTIGO,
Organización Mundial de la Salud (OMS)



El Programa Mundial de Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETD) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha incluido el control y la gestión integrada de las ETD cutáneas como una estrategia clave en su hoja de ruta para 2021-2030: *“Poner fin a la desatención para alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenible”*.

El desarrollo de capacidades de profesionales de la salud no especializados de primera línea es fundamental para identificar y manejar adecuadamente las afecciones de piel más comunes porque, en general, las ETD cutáneas representan menos del 5% al 10% de las enfermedades de la piel que suelen observar los médicos en el nivel de atención primaria.

En 2020, la OMS lanzó una aplicación móvil para facilitar el diagnóstico de las ETD cutáneas con fines de capacitación¹. La versión actual, disponible gratuitamente en Android e iOS, funciona sin conexión y cuenta con un algoritmo que permite filtrar por país para saber cuáles ETD cutáneas son endémicas en cada lugar. La aplicación ofrece información breve sobre el diagnóstico y tratamiento de cada afección y está disponible en inglés, francés, español y portugués.

En 2022, la OMS desarrolló una versión beta de la aplicación agregando afecciones comunes de la piel en colaboración con until No Leprosy Remains (NLR) y

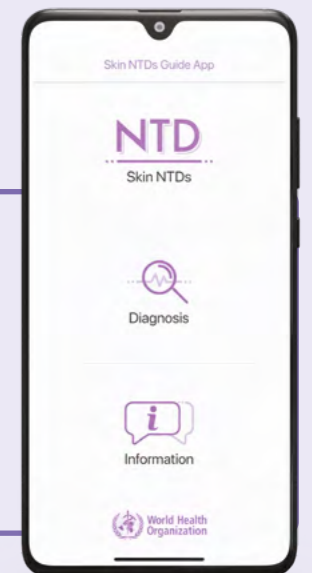
Universal Doctor. La versión beta actual tiene dos algoritmos adicionales. El primero funciona sin conexión para ayudar en la identificación de 24 afecciones comunes y ocho ETD de la piel. La OMS y la Universitat Oberta de Catalunya probaron esta versión en Ghana y Kenia, donde 44 usuarios le dieron una puntuación media de calidad de 4/5, una puntuación de calidad subjetiva de 3,83/5 y un impacto percibido de 4,5/5. El segundo algoritmo está basado en inteligencia artificial (IA) que clasifica imágenes cargadas en línea para cinco ETD cutáneas: úlcera de Buruli, leishmaniasis cutánea, lepra, leishmaniasis dérmica postkala-azar y pian.

Actualmente, la OMS está incorporando todas las ETD cutáneas al algoritmo de IA y luego planea probarlo en el campo en contextos clínicos reales. También se están llevando a cabo discusiones con desarrolladores de aplicaciones para añadir IA en la identificación de 24 afecciones comunes de la piel.

Es importante destacar que la aplicación de la OMS está destinada solo a fines educativos y de ninguna manera debe considerarse un dispositivo médico de diagnóstico. La aplicación brinda información y clasifica imágenes para un número muy limitado de enfermedades, por lo que siempre es posible que una afección no incluida en la herramienta esté causando las lesiones observadas por el médico. El público objetivo son principalmente profesionales de la salud no especializados, y la aplicación no reemplaza el aporte de un dermatólogo cuando se considere necesario, ya sea derivando al paciente o a través de citas de teledermatología.

La DNDi está colaborando con la OMS y compartiendo fotografías anónimas para entrenar el algoritmo de IA de la aplicación. •

El enlace para descargar la versión beta está disponible a pedido para las personas que quieran probarlo en campo. Contáctanos por el correo electrónico postigoj@who.int.



Referencia

¹ <https://www.who.int/news/item/16-07-2020-neglected-tropical-diseases-of-the-skin-who-launches-mobile-application-to-facilitate-diagnosis>



AMPHODEPOT®, UNA NUEVA TERAPIA DE DOSIS ÚNICA PARA LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA

BARTIRA ROSSI-BERGMANN, Instituto de Biofísica - UFRJ, y
ARIANE SOUSA-BATISTA, COPPE-UFRJ



La leishmaniasis cutánea (LC) es la forma más común de leishmaniasis y es responsable de cerca del 90% de los casos en el mundo. Se estiman 600 mil a 1 millón de casos por año (OMS, 2023). En general las lesiones cutáneas están circunscriptas al lugar de la picadura y persisten por meses o años, dejando cicatrices permanentes cuando se curan. En el Nuevo Mundo, las lesiones raramente se curan solas y pueden evolucionar a formas más graves, como la mucosa y la difusa. Las deformaciones resultantes de la enfermedad generan estigma social, problemas psicológicos y pérdida de estatus económico, principalmente en las comunidades más pobres (Bennis et al. 2018). Por lo tanto, la LC debe tratarse sin demora y de forma definitiva.

En muchos países el tratamiento de la LC aún se basa en series de inyecciones intramusculares (I.M.) o endovenosas (E.V.) con antimoniales pentavalentes (Sb^V), pentamidina o anfotericina B (AmB), que son dolorosas, exigen visitas frecuentes al hospital y provocan toxicidad sistémica. Las inyecciones parenterales de AmB liposomal no tienen la misma eficacia para la LC que para la leishmaniasis visceral (LV), ya que únicamente 0,1% de la AmB inyectada alcanza la piel (Wijnant et al. 2018). Para reducir la toxicidad y aumentar la aceptación del tratamiento por parte del paciente con LC, la DNDi recomienda la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas de uso oral o tópico que sean seguras y de efecto rápido (DNDi 2023).

La miltefosina oral, antes restringida a la LV, fue recientemente aprobada en Brasil para el tratamiento de la LC, pero con restricciones debido a su efecto teratogénico y eficacia variable. En cuanto a las formulaciones de uso tópico desarrolladas con paromomicina o AmB, estas han presentado eficacia variable dependiendo de la especie (Moradzadeh et al. 2019) o son inocuas (Lopez et al. 2018). Factores relacionados con el fármaco, como el gran tamaño molecular (AmB) y la baja lipofilicidad (paromomicina), pueden contribuir con la baja impregnación a través de la matriz lipídica del estrato córneo, así como la hipertrofia de la epidermis en los bordes de las úlceras, donde se concentran los macrófagos infectados (Nylén y Eidsmo 2012).

Debido a la inexistencia de tratamientos tópicos adecuados, el tratamiento local intralesional (I.L.) con Sb^V está siendo la primera opción terapéutica para la leishmaniasis cutánea localizada (LCL) no complicada, con un máximo de tres lesiones de hasta 3 cm (OPS, 2022). Las inyecciones intradérmicas (I.D.) o subcutáneas (S.C.) garantizan que el fármaco alcance el lugar de infección, maximizando su concentración en el tejido objetivo y minimizando la exposición sistémica. Sin embargo, debido a su alta hidrofiliicidad y rápida absorción por la corriente sanguínea, se deben infiltrar volúmenes de hasta 5 mL de Sb^V por lesión, con reposiciones una o dos veces por semana durante tres a cinco semanas (OPS, 2022). Esto, además de do-

loroso, puede causar efectos sistémicos indeseables (Esfandiarpour et al. 2012), haciendo inviable su aplicación en pacientes pediátricos o gestantes. Además, la necesidad de retornar con frecuencia a los centros de atención dificulta el acceso a los pacientes de regiones remotas y de pocos recursos financieros.

Para sortear las dificultades de absorción tópica y la indeseable absorción sistémica, vislumbramos la encapsulación en microesferas de matrices poliméricas biodegradables como una solución viable para la retención del fármaco en la dermis. Además del efecto *depot*, la fagocitosis de las partículas por los macrófagos puede ayudar a que llegue más directamente al parásito. Elegimos un copolímero biocompatible y versátil, el PLGA [poli (ácido láctico-co-glicólico)] aprobado por la FDA y la EMA para microesferas de liberación prolongada de medicamentos contra enfermedades crónicas como cáncer de próstata, esquizofrenia y acromegalia (Wang et al. 2016), cuyo tiempo de liberación puede variar de un a seis meses dependiendo del tipo de PLGA utilizado. Al degradarse, el PLGA libera ácido láctico y ácido glicólico, que son fisiológicos. En nuestras manos, ni el Sb^V (antimonio de meglumina) ni el Sb^{III} (trivalente) mostraron una buena compatibilidad con el polímero (datos no publicados). Usamos entonces una chalcona sintética (CH8) muy activa contra la *Leishmania*, con propiedades hidrofóbicas y cristalinidad más adecuadas para la encapsula-

ción, con la cual producimos partículas de 6 µm de diámetro y tenor de 8 % de CH8 en la matriz polimérica (Sousa-Batista et al. 2018a). Este desarrollo tuvo el apoyo de la GSK y demostró en roedores infectados la viabilidad de la propuesta de tratamiento local en dosis única. Modificaciones posteriores en el método permitieron aumentar el tenor de CH8 del 8% al 18% (Sousa-Batista et al. 2018b), algo bastante favorable. A pesar de que la seguridad preclínica de la formulación CH8/PLGA haya sido ampliamente evaluada (Sousa-Batista et al. 2022), el empleo de un fármaco nuevo sería un obstáculo para la aprobación regulatoria de una terapia

nueva para la leishmaniasis. Por eso se decidió invertir en primer lugar en un fármaco ya aprobado.

Además de ya ser ampliamente usada en la clínica, la AmB fue elegida también por otras ventajas: 1) es el anti *Leishmania* de mayor eficacia disponible; 2) tiene baja probabilidad de inducción de resistencia; y 3) es de amplio espectro, útil en regiones donde varias especies de *Leishmania* coexisten o cuando la identificación precisa de la especie no resulta posible. El mayor desafío técnico fue su carácter anfótero, que exigió el desarrollo de un nuevo proceso de encapsulación. Se produjeron partículas de AmB/

PLGA, que registramos como AmphoDepot®, de diferentes tamaños (0,5 µm a 20 µm), para efecto doble *depot* e intracelular. Después de la aplicación I.L. de 5 µg de AmB en dosis única en lesiones recientes o establecidas en ratones infectados con *L. amazonensis*, el AmphoDepot® se mostró más eficaz en el control de la carga parasitaria (97%) en comparación con el AmB libre o liposomal (Ambisome®). Estudios farmacocinéticos mostraron que, después de una dosis I.L. única, la AmB queda retenida en la lesión durante por lo menos 15 días, no siendo detectada en la corriente sanguínea durante este período, a diferencia de la AmB libre,





que alcanza pico plasmático en 12 horas y permanece circulando durante 24 horas (Sousa-Batista et al. 2019). La eficacia del AmphoDepot® fue confirmada en hamsters infectados con *L. braziliensis* (en preparación).

El AmphoDepot® fue resintetizado con BPF en laboratorio certificado de la FUNED (Brasil) y esterilizado con radiación ionizante, manteniendo sus propiedades físicas y químicas, para su empleo en pruebas clínicas con pacientes con LCL en el estado de Minas Gerais, en Brasil (protocolo en ajuste). Al principio, el paciente deberá recibir una dosis única de AmphoDepot® conteniendo 0,8 mg de AmB en 0,8 mL divididos en 4 puntos perilesionales en el cohorte de prueba. En

caso de no remisión después de 1 mes de seguimiento, el paciente deberá recibir una segunda dosis, con valoración final después de 3 meses desde la primera dosis. La cohorte de control deberá recibir Sb^V I.L.

Es interesante destacar que el volumen total de AmphoDepot de 0,8 mL/lesión será 6 veces menor que los 5 mL de la infiltración de Sb^V, lo que deberá aumentar la adhesión por parte del paciente. La dosis máxima prevista de AmphoDepot S.C. para 4 lesiones será de únicamente 45 µg / Kg (70 Kg), considerablemente más baja que la dosis diaria de AmB desoxicolato I.V. (70.000 µg / Kg) o AmB liposomal I.V. (210.000 µg / Kg). Vale también resaltar que el polvo liofilo de Ampho-

Depot® es muy estable a temperatura ambiente, lo que facilita el transporte, almacenamiento y uso en regiones tropicales con pocos recursos. Finalmente, como el TG del PLGA es de 42°C, se espera que, en caso de baja respuesta terapéutica, la asociación de AmphoDepot con termoterapia en temperatura más tolerable (por ejemplo, 45°C) en vez de la convencional de 50°C/30” pueda acelerar la liberación local de AmB, promoviendo una cura más rápida y segura. La combinación terapéutica AmphoDepot®—termoterapia está en curso en estudios clínicos.

Se espera por lo tanto que esta nueva terapia para la LCL pueda traer más comodidad y seguridad al paciente y reducir los costos hospitalarios del tratamiento. •

Referencias

- Bennis, I., De Brouwere, V., Belrhiti, Z. et al. Psychosocial burden of localised cutaneous Leishmaniasis: a scoping review. BMC Public Health 18, 358 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5260-9>
- DNDi 2023, <https://dndi.org/diseases/cutaneous-leishmaniasis/facts/> consultado en junio de 2023.
- Esfandiarpour, I., Farajzadeh, S., Rahnama, Z., Fathabadi, E.A., Heshmatkhan, A., Adverse effects of intralésional meglumine antimoniate and its influence on clinical laboratory parameters in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Int. J. Dermatol. 51:1221–1225 (2012).
- López L, Vélez I, Asela C, Cruz C, Alves F, Robledo S, Arana, B. A phase II study to evaluate the safety and efficacy of topical 3% amphotericin B cream (Anfoleish) for the treatment of uncomplicated cutaneous leishmaniasis in Colombia. PLoS Negl Trop Dis 12(7): e0006653. (2018) <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006653>
- Moradzadeh R, Golmohammadi P, Ashraf H, Nadrian H, Fakoorziba MR. Effectiveness of Paromomycin on Cutaneous Leishmaniasis in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. Iran J Med Sci. May;44(3):185-195. (2019).
- Nylén S. and Eidsmo L. Tissue damage and immunity in cutaneous leishmaniasis. Parasite Immunology 34: 551-561 (2012)
- OPS 2022, Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas. Segunda edición. Washington, DC. Disponible en <https://doi.org/10.37774/9789275725030>, consultado en junio de 2023.
- Sousa-Batista AJ, Pacienza-Lima W, Arruda-Costa N, Falcão CAB, Ré MI, Rossi-Bergmann, B. Depot subcutaneous injection with chalcone CH8-loaded PLGA microspheres aiming at a single-dose treatment of cutaneous leishmaniasis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 62(3) eD1822-17 (2018a), DOI:10.1128/AAC.01822-17
- Sousa-Batista, A.J.; Arruda-Costa N., Rossi-Bergmann B. and Ré M.I. Improved drug loading via spray drying of a chalcone implant for local treatment of cutaneous leishmaniasis, Drug Development and Industrial Pharmacy 44 (9) (2018b). DOI: 10.1080/03639045.2018.1461903
- Sousa-Batista, A.J.; Pacienza-Lima, W., Ré, M.I. and Rossi-Bergmann B. Novel and safe single-dose treatment of cutaneous leishmaniasis with implantable amphotericin B-loaded microspheres. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance 11:248-155 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2019.06.001>
- Sousa-Batista, A.d.J.; Arruda-Costa, N.; Pacienza-Lima, W.; Carvalho-Gondim, F.; Santos, R.F.; Da-Silva, S.A.G.; Ré, M.I.; Rossi-Bergmann, B. In vivo safety and efficacy of chalcone-loaded microparticles with modified polymeric matrix against cutaneous leishmaniasis. Pharmaceutics, 15, 51 (2023). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010051>
- Wang Y, Qu W, Choi SH. FDA's regulatory science program for generic PLA/PLGA-based drug products. Am Pharm Rev 19:5–9 (2016).
- WHO 2023, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> consultado en junio de 2023.
- Wijnant, G., Bocxlaer, K. Van, Yardley, V., Harris, A., Murdan, S., Croft, S.L., AmBisome® treatment of murine cutaneous leishmaniasis: relation between skin pharmacokinetics and efficacy. Antimicrob. Agents Chemother. 62, e02009-17 (2018). <https://doi.org/10.1128/AAC.02009-17>



ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DE MSF CON NUEVAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO PARA LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA CAUSADA POR LEISHMANIA TROPICA EN PAKISTÁN

KOERT RIJTMAYER,
Médicos Sin Fronteras (MSF)



La leishmaniasis cutánea (LC) es altamente endémica en Pakistán y representa una gran carga de salud pública, con 50.000 a 100.000 nuevos casos anuales, según se estima. Las provincias más afectadas son Baluchistán y Khyber Pakhtunkhwa, en el oeste y noroeste del país, donde predomina la especie *Leishmania tropica*. Desde 2008, Médicos Sin Fronteras (MSF) ha apoyado al Ministerio de Salud con clínicas especializadas en LC que brindan servicios gratuitos de diagnóstico y tratamiento en Quetta (Baluchistán) y Peshawar (Khyber Pakhtunkhwa), donde MSF trató a un total de 40.000 pacientes con LC hasta la fecha.

Desde hace décadas, el tratamiento más común para la LC es con inyecciones antimoniales (antimoniato de meglumina o estibogluconato de sodio). El tratamiento consiste en 3 a 4 semanas de dolorosas inyecciones intralésionales o sistémicas intramusculares, pudiendo estas últimas resultar en toxicidad grave. Sin embargo, el tratamiento raramente está disponible en los hospitales públicos de Pakistán. Por tratarse de una enfermedad dérmica no mortal, no se percibe a la LC como una prioridad de salud pública, a pesar de la alta incidencia de la enfer-

medad y del gran impacto psicosocial que causa a los pacientes y sus familias.

Hasta ahora no existe una opción establecida basada en la evidencia para tratar la LC causada por *L. tropica* que no sean las inyecciones de antimoniales. No hay opciones de tratamiento alternativas disponibles en Pakistán. La evidencia de la efectividad de la termoterapia (ThermoMed®) para *L. tropica* es escasa y muy variable, sin embargo podría ser una opción atractiva porque solo se requiere una sesión de tratamiento. Otra opción de tratamiento prometedora es la miltefosina oral. Existe evidencia considerable en la literatura sobre la eficacia de la miltefosina en el tratamiento de la LC causada por *L. major*, pero no se han realizado estudios para evaluar su eficacia en las infecciones por *L. tropica*. Este tratamiento oral podría beneficiar a los pacientes con LC, ya que puede administrarse en centros de salud periféricos y a pacientes que presentan contraindicaciones para el tratamiento sistémico con antimoniales (ancianos y pacientes con enfermedad cardíaca o renal, o diabetes). Una combinación de termoterapia y miltefosina puede tener la ventaja de una mayor eficacia debido al uso de dos terapias con diferentes modos de acción, así como una duración reducida del tratamiento con miltefosina.

Por estas razones, en nuestro ensayo clínico aleatorizado el objetivo es evaluar si la monoterapia con miltefosina (28 días), la termoterapia (sesión única) y la combinación de miltefosina (21 días) y termoterapia son opciones de tratamiento alternativas efectivas, seguras y tolerables para la leishmaniasis cutánea, y no inferiores al tratamiento estándar con inyecciones intralésionales de antimoniato de meglumina. Esperamos lograr un tamaño de muestra de 208 pacientes por brazo (832 en total).

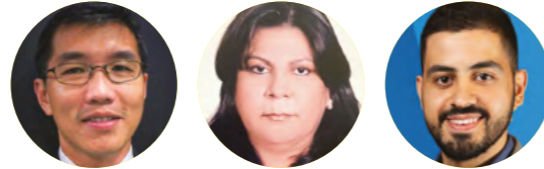
En octubre de 2022 comenzó el reclutamiento de pacientes en dos clínicas de MSF en Quetta, y a principios de 2023 está previsto abrir un tercer sitio de estudio en la clínica de MSF en Peshawar. Se planifica realizar un análisis de futilidad por brazo una vez que al menos 120 pacientes (30 por brazo del estudio) hayan hecho la visita de seguimiento nominal de D91.

Después del estudio, esperamos llegar a un tratamiento alternativo de primera línea eficaz y seguro para los pacientes con leishmaniasis cutánea causada por *L. tropica* que pueda proporcionarse en el nivel de atención primaria de salud. •



EL FONDO ESTRATÉGICO DE LA OPS: MEJORANDO EL ACCESO Y DISPONIBILIDAD A MEDICAMENTOS PARA LAS LEISHMANIASIS

CHRISTOPHER LIM, NORA GIRON AGUILAR y KEMEL HALLAR, Fondo Estratégico OPS/OMS



La Organización Panamericana de la Salud (OPS) continúa apoyando a los países donde las leishmaniasis son endémicas en el fortalecimiento de las acciones para alcanzar las metas de control y eliminación de las leishmaniasis como problema de salud pública, conforme al mandato otorgado por la iniciativa de la OPS para la eliminación de enfermedades y la hoja de ruta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las enfermedades tropicales desatendidas (2021-2035)¹.

Para lograr el objetivo de control de la leishmaniasis cutánea y de eliminación de la leishmaniasis visceral como problema de salud pública, se han promovido acciones como el acceso al diagnóstico temprano, el tratamiento adecuado de los casos y la reducción del contacto entre personas y vectores para reducir la morbilidad y la mortalidad de las leishmaniasis. De acuerdo con el marco sostenible e integrado de la Iniciativa de la OPS para la eliminación de enfermedades, el Fondo Estratégico de la OPS tiene el mandato de apoyar a los países para mejorar el acceso y la disponibilidad de medicamentos antileishmaniásicos seguros, eficaces y de calidad y a precios asequibles.

El Fondo Estratégico ha incluido en la Lista de Medicamentos, desde el año 2004, medicamentos antileishmaniásicos como antimonio de meglumina 300 mg/ml, anfotericina b liposomal 50 mg, miltefosina 10 mg y 50 mg, e isetonato

de pentamidina 300 mg. Dichos medicamentos constituyen el arsenal terapéutico recomendado para los tratamientos sistémicos de la leishmaniasis. Son de difícil adquisición para la mayoría de los países de la región porque no están disponibles en los mercados farmacéuticos regionales y no cuentan con registro sanitario, por lo que el Fondo Estratégico es una de las vías para lograr su disponibilidad considerando los convenios establecidos

y las excepciones emitidas por los países miembros para importar estos productos de alto valor sanitario.

En los últimos 5 años, el Fondo Estratégico ha adquirido medicamentos antileishmaniásicos a precios asequibles para 15 países de la Región de las Américas, especialmente aquellos que han sido negociados en el marco del Comité asesor de adquisiciones de OMS (ver Fig.1).



Figura 1: Adquisiciones de medicamentos antileishmaniásicos en los últimos 5 años por el Fondo Estratégico.

Referencia

¹Organización Panamericana de la Salud. Marco sostenible e integrado para la eliminación de enfermedades transmisibles en la Región de las Américas. Nota conceptual. Washington, D.C.: OPS; 2019



Para los medicamentos antimoniales se ha suministrado un precio de USD 1,53 por vial y, para anfotericina b liposomal, de USD 16,25 por vial, lo cual representa un costo aproximado por tratamiento de 92 USD y 1000 USD, respectivamente. En este periodo de 5 años (2018-2022) el FE ha adquirido más de 75.000 tratamientos (ver Tab. 1) distribuidos en 6 productos distintos (ver Tab. 2).

CUADRO 1 - Número de tratamientos (ver nota al pie) adquiridos a través del FE por país y medicamento

País	Anfotericina B liposomal 50 mg ¹	Antimonio de meglumina 300 mg/ml ²	Miltefosina 10 mg ³	Miltefosina 50 mg ³	Isetonato de pentamidina 300 mg ⁴	Total
Colombia	44	34.313	969	298	795	36.419
Brasil	5.663	-	-	3.356	2.225	11.244
Bolivia	167	9.332	190	77	-	9.766
Honduras	51	7.725	26	25	-	7.826
Guatemala	-	4.139	-	-	-	4.139
Ecuador	-	3.784	-	233	-	4.017
Argentina	-	1.333	-	-	-	1.333
Panamá	-	-	286	191	-	477
México	-	358	-	21	-	379
Perú	-	-	-	313	-	313
Belice	-	83	-	-	-	83
El Salvador	81	-	-	-	-	81
Costa Rica	-	-	-	71	-	71
Paraguay	48	-	-	-	-	48
Nicaragua	10	-	-	-	-	10
Total	6.079	61.067	1.471	4.585	3.020	76.206

¹Tratamiento estándar anfotericina b liposomal: 63 viales

²Tratamiento estándar antimonio de meglumina: 60 ampollas

³Tratamiento estándar miltefosina: 84 tabletas

⁴Tratamiento estándar pentamidina: 10 viales



CUADRO 2 - Precios referenciales para medicamentos antileishmaniásicos por el Fondo Estratégico de la OPS²

Descripción del medicamento	Unidad de medida	Precio FOB/FCA (USD)	Costo tratamiento
Antimoniato de meglumina 300 mg/ml	Ampolla	1,53 USD	92 USD
Anfotericina B liposomal 50 mg	Vial	16,25 USD	1000 USD
Anfotericina B desoxicolato 50 mg	Vial	4,82 USD	200 USD
Miltefosina 50 mg	Caja 56 tabletas	110 USD	165 USD
Miltefosina 10 mg	Caja 56 tabletas	150 USD	224 USD
Isoteniato de pentamidina 300 mg	Vial	13,8 USD	138 USD

Uno de los desafíos más importantes en la adquisición de estos productos es que algunos continúan siendo fabricados únicamente por los laboratorios innovadores. La falta de medicamentos genéricos multi-fuente constituye una barrera importante para el acceso, ya que esta condición dificulta severamente la negociación para obtener menores precios. En esta línea, el Fondo Estratégico ha trabajado con los países endémicos en la consolidación de la demanda, promoviendo la compra conjunta a fin de lograr precios asequibles por economías de escala. En el último año, 10 países de la región enviaron sus estimaciones para consolidar la demanda y lograr programar la producción y distribución con los laboratorios fabricantes. Esta visibilidad de la demanda facilita a su vez mitigar los riesgos causados por problemas en la producción, garantizando el suministro y asegurando la capacidad de producción y transporte.

El Fondo Estratégico ha brindado cooperación técnica para planificar y consolidar la demanda destinada a satisfacer las necesidades, desarrollar la gestión de la adquisición de medicamentos y construir alianzas estratégicas con otros socios y organismos de

adquisición para viabilizar la demanda mundial y evitar así el desabastecimiento. De este modo se consiguió mejorar el acceso a estos medicamentos, promover la calidad y la eficiencia de las adquisiciones, y aumentar la cobertura de la población afectada. Asimismo, se ha incluido en la lista del Fondo Estratégico el equipo de termoterapia recomendado para tratamiento local de leishmaniasis cutánea localizada, de acuerdo con los criterios previamente definidos.

En el año 2022, la Unidad Regional de Leishmaniasis y el Fondo Estratégico de la OPS han invitado a los Ministerios de Salud de cinco países endémicos de leishmaniasis de la Región de las Américas (Bolivia, Brasil, Colombia, Guatemala y Nicaragua) a un foro para compartir metodologías y escenarios utilizados para planificación de demanda de medicamentos antileishmaniásicos y diagnósticos. Dichos países forman parte de distintas subregiones y representan el 94% de los casos de leishmaniasis visceral y el 65% de los casos de leishmaniasis cutánea y mucosa. Como conclusiones de dicho encuentro, se han identificado desafíos y oportunidades en la estimación de necesidades y adquisición y se ha considerado desarro-

llar una metodología común, validada y precisa, aplicable a toda la región.

Adicionalmente, la OPS ha apoyado a la región con donaciones de medicamentos desde la bodega regional CDE de Panamá para atender el abastecimiento de pequeños volúmenes. En los últimos dos años, se han distribuido desde la bodega 18 envíos de medicamentos para siete países endémicos de leishmaniasis, lo que representa aproximadamente 230 tratamientos estándar. Se trata de un esfuerzo interprogramático para atender emergencias en la región, manteniendo un stock estratégico y evitando así desabastecimientos.

El Fondo Estratégico continuará apoyando el fortalecimiento de acciones para lograr las metas de control y posterior eliminación de la leishmaniasis, trabajando con los países de la región para mejorar el acceso a medicamentos e insumos de diagnóstico, la negociación de mejores precios, la búsqueda de alternativas genéricas, el fortalecimiento de las capacidades para la cuantificación de las necesidades y compra conjunta y el fortalecimiento de la gestión de la cadena de suministros para asegurar la disponibilidad oportuna de los medicamentos en los servicios de salud. •

Referencia

²<https://www.paho.org/es/fondo-estrategico-ops>



PERSPECTIVAS DE MOVILIZACIÓN SOCIAL DE LAS PERSONAS AFECTADAS POR LA LEISHMANIASIS

DIOGO GALVÃO (DNDi) y FELIPE ROCHA (ECLIPSE)



La propuesta de este artículo es resaltar la importancia de recuperar el legado dejado por Moacir Antônio Zini, presidente de la Asociación Brasileña de Portadores de Leishmaniasis (ABRAPleish), que falleció en diciembre de 2020, reactivando la movilización social de las personas afectadas por la leishmaniasis.

Los pacientes con Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETD), que ya tienen una vulnerabilidad de base inicial, representan millones de personas invisibles y olvidadas por programas de control y prevención o por la innovación de la industria farmacéutica. Por lo tanto, la organización en torno a las asociaciones de personas afectadas se vuelve aún más estratégica. Ya existen varios estudios y la historia misma nos muestra la importancia y el potencial de los movimientos sociales en salud (véase la creación del Sistema Único de Salud brasileño), especialmente en el compromiso y la definición de políticas y estrategias de salud.

“Con la muerte de Moacir, la Asociación perdió fuerza. Es un momento triste porque sé cuánto luchó Moacir para mantener en pie la ABRAPleish. En este momento, la estoy viendo desarmarse lentamente debido a las dificultades que enfrento sola para mantenerla activa, sin otros miembros y con grandes dificultades financieras. Perder la Asociación será una gran pérdida para mí y para tantos otros pacientes que buscan incansablemente visibilidad y ser escuchados. El año pasado, cuando pude concurrir a la reunión del Foro, se me renovaron las esperanzas. Tengo muchas ideas para poner



en práctica, pero necesito apoyo”, afirma Talita Zini, viuda de Moacir y actual presidenta de ABRAPleish.

Por lo tanto, la conformación de una asociación activa de personas afectadas por leishmaniasis es primordial y urgente. Es una oportunidad más para ampliar el control social sobre la gestión pública, participar en la elaboración de políticas de salud, influir en estrategias y tomas de decisiones, presionar a favor de la inversión en investigación y desarrollo dirigidos a la leishmaniasis o ETD en general, demandar atención y cuidados de salud a través del fortalecimiento de la atención primaria.

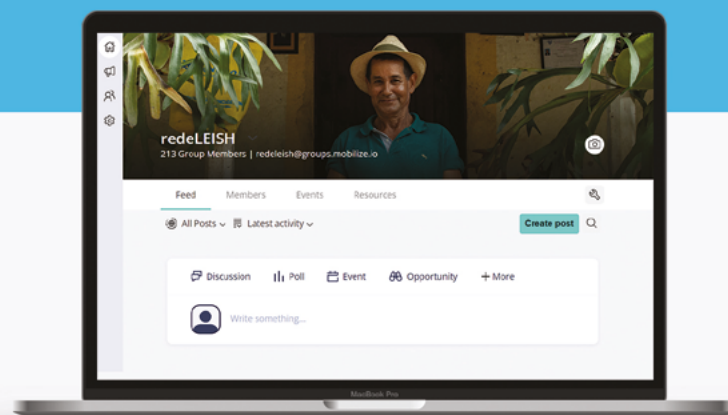
En este sentido, ECLIPSE (Empoderando personas con leishmaniasis cutánea: programa de intervención para mejorar el camino del paciente y reducir el estigma a través de la educación comunitaria), un programa multicéntrico y un estudio global que investiga el impacto sociocultural de la leishmaniasis cutánea—que en Brasil se está implementando en la región del Baixo Sul en Bahía—

ofrece una oportunidad única. A partir de grupos formados en cada comunidad que reúnen a líderes locales y otros actores clave, el proyecto estableció una red participativa e integrada creada para discutir, pensar y/o elaborar acciones y prácticas conjuntas en el ámbito de las necesidades y problemas relacionados con la salud, territorialidad y participación.

ECLIPSE y FSBEDIN (Foro Social Brasileño para el Enfrentamiento de las Enfermedades Infecciosas y Desatendidas) juegan un papel clave en el sentido de lograr finalmente una movilización social activa de los pacientes afectados por la leishmaniasis. En la última reunión del Foro, celebrada el pasado mes de noviembre en el marco del Congreso MEDTROP, estuvieron presentes representantes de ECLIPSE y ABRAPleish, lo que generó varias conversaciones y propuestas. Esperamos que muy pronto tengamos noticias sobre la reactivación o conformación de una asociación con pautas concretas y evidentes, con el fin de garantizar finalmente un desempeño autónomo y sostenible. •

¡Conoce el nuevo foro de internet de **redLEISH!**

En diciembre de 2022 migramos a un **sistema nuevo, más moderno y fácil de usar**



Ingresa a la plataforma en línea con **expertos de toda América Latina** para recibir y compartir **informaciones sobre investigaciones en leishmaniasis**

El foro funciona como una red social en la que también puedes recibir actualizaciones por correo electrónico. Sus miembros pueden interactuar y publicar noticias, facilitando la comunicación entre colaboradores. De esta forma fomentamos el intercambio de documentos y artículos científicos, la divulgación de eventos, el debate, la posibilidad de aclarar dudas y hacer nuevos contactos.

Resgístrate por el **enlace** o por el **código QR**

tinyurl.com/3sncc9z9



EXPEDIENTE

Consejo editorial:

Byron Arana, Joelle Rode y Marina Certo

Traducción:

Carolina Alfaro y Scriba Traduções

Fotos:

Sydelle Willow Smith-DNDi
y Vinicius Berger-DNDi

Coordinación:

Joelle Rode

Revisión:

Camilla Muniz, Carolina Alfaro,
Joelle Rode y Marina Certo

Diseño gráfico:

Alertaldesign

Producción:

Camilla Muniz y Marina Certo



DNDi América Latina

Rua São José, 70, sala 601- 20010-020 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil
Tel: +55 21 2529-0400 | www.dndial.org

Sede DNDi

15 Chemin Camille-Vidart 1202 - Ginebra - Suiza
Tel: +41 22 906 9230 | Fax: +41 22 906 9231 | www.dndi.org