

## **Leishmaniasis visceral en la Región de las Américas: Agenda de Investigación**

**Foz de Iguazú, Brasil  
21-23 de septiembre, 2009**

### **Objetivos de la reunión**

- Presentar revisión sistemática de las evidencias científicas sobre el control de la leishmaniasis visceral (LV) en las Américas  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20098726>
- Discutir la evidencia científica que apoyan el uso de las medidas de control de la LV en América Latina.
- Identificar las brechas científicas y las necesidades de investigación para mejorar las estrategias actuales de control de VL.
- Conseguir un consenso sobre las prioridades de investigación en base a las necesidades de control y revisión de las estrategias.
- Establecer una red de investigadores de la Región.
- Identificar las formas de abogar por una mayor financiación de los donantes.

### **Desarrollo de la reunión:**

La Dra. Zaida Yadón, asesora regional en investigación en enfermedades transmisibles de la OPS/OMS, dió la bienvenida a los presentes en nombre de la Directora de la OPS/OMS y del Representante de la OPS/OMS en Brasil. Presentó los objetivos de la reunión y destacó la necesidad de consensuar sobre las brechas, necesidades y prioridades; establecer una agenda de investigación que sirva de instrumento para la movilización de fondos y establecer una red de trabajo.

Posteriormente, se realizó una ronda de presentación de cada uno de los participantes (véase lista de participantes en Anexo 1).

Por aclamación se designó a la Dra. Nancy Saravia para presidir la reunión.

El Dr. Santiago Nichols, consultor en enfermedades desatendidas realizó una presentación informativa sobre la iniciativa para eliminar como problema de salud pública, o reducir drásticamente, la carga de un grupo de enfermedades desatendidas y otras infecciones relacionadas con la pobreza para el año 2015, resolución CD49 OPS/OMS y establece metas hacia la eliminación de un grupo de enfermedades para el 2015, en donde genera un fondo fiduciario. Para esta iniciativa las enfermedades son clasificadas según la factibilidad de eliminación considerándose los siguientes criterios: existencia de antecedentes de acciones exitosas, costo efectividad, formar parte de la agenda inconclusa, relevancia política, carga desigualmente distribuida y mejores prácticas para ampliar esfuerzos.

Las enfermedades se dividieron en tres grupos, las que serán eliminadas; las que reducirán su carga drásticamente por que se considera que la eliminación no es posible en este momento; y otras enfermedades, entre las que se encuentra la leishmaniasis visceral (categoría III) en donde se necesita desarrollar nuevas estrategias e instrumentos capaces de promover el control avanzado o la eliminación.

El Dr. Jorge Alvar presentó la visión estratégica de la OMS en el control de la leishmaniasis. Mostró el cuadro de categorización de enfermedades según la carga que producen a nivel global y regional. Las leishmaniasis ocupan el noveno lugar con el 67% de la carga en el Sudeste Asiático, 17% en el Cuerno de África, 12% en el Mediterráneo y 2,5% en las Américas. Esta situación es un desafío para la movilización de recursos de donantes globales en las Américas y, cuando se logra movilizar recursos, se redobra el compromiso de rendición de cuentas en relación con el control para no perder oportunidades hacia el futuro. El Dr. Alvar llamó la atención sobre el hecho de que la leishmaniasis es la única enfermedad no articulada políticamente dentro de la OMS y que no tienen estrategia estructurada para su control. Por eso, la OMS propicia articular el trabajo en el marco de la Resolución [WHA60.13 Control de la leishmaniasis](#) del 2007, según un cronograma donde se actualizará la guía técnica de control y un documento con los perfiles de situación en cada país, que sirva de herramienta política para su abogacía. La estrategia contempla también promover la movilización de recursos mediante una reunión con donantes prevista para diciembre del 2010. El Dr. Alvar destacó la necesidad de ir cumpliendo las etapas previstas pues se está frente a una oportunidad que será muy difícil generar nuevamente si se incumple el mandato dado por la Asamblea Mundial de la Salud, por ello las necesidades de control son las que deben generar las prioridades de líneas de investigación basadas en la evidencia. También el Dr. Alvar comentó que se ha incorporado a la lista de medicamentos esenciales la anfotericina B liposomal, con reducción de precios para países de baja y media renta para LV y LMC, por lo que recomienda su reemplazo en lugar de los antimoniales, especialmente cuando se cuenta con evidencia de su tratamiento de corto tiempo.

En la discusión de la presentación se destacó que, de la reunión Coordinadores de Programa de Leishmaniasis 4-6 de junio del 2008 en Medellín (Colombia) se concluyó que en las Américas

falta información que será necesario obtener y ordenar con vistas a la reunión de donantes del 2010. Se trajo como ejemplo al *Plan de eliminación de la India-Nepal y Bangladesh*, con características propias que hacen probable cumplir la meta de reducir a 1 caso/10.000 habitantes para el 2015: leishmaniasis visceral concentrada en el espacio geográfico, antroponótica, sin animales reservorios, con un sólo vector muy sensible al DDT, con herramienta diagnóstico en campo (rK39), y de tratamiento, aunque con un importante subregistro, (20.000 casos/año, se estiman 500,000 casos/año), necesidad de garantizar cobertura, adherencia y farmacovigilancia y el PKDL como problema para eliminación.

El Dr. Fabio Zicker presentó las funciones del área TDR. Los principios básicos de las funciones estratégicas tienen en cuenta la relevancia para salud pública; las prioridades de investigación que fueron desatendidas; las alianzas y colaboración y la gerencia basada en resultados. Durante el 2008-2009 se llevaron adelante 330 proyectos/contratos: en 23 países africanos, 14 en Asia y 10 en Latinoamérica; más de 30 mil pacientes o participantes fueron reclutados en diferentes estudios; se establecieron acuerdos de colaboración con 18 industrias farmacéuticas para el descubrimiento o desarrollo de drogas, 10 PPPs y 50 otras organizaciones y hay ensayos clínicos comunitarios en ejecución o terminados en los últimos dos años, que cubrieron una población de cerca de 7,5 millones de personas.

El Dr. Zicker refirió la experiencia en investigación en apoyo a los programas de eliminación de la leishmaniasis visceral en el área endémica en la frontera de India, Bangladesh y Nepal donde la LV afecta principalmente a las poblaciones más pobres y remotas. Se trata de desarrollar herramientas de intervención para el control y generar evidencias en soporte a la estrategia de eliminación de la LV mediante las estrategias de facilitar la discusión sobre las necesidades, prioridades de investigación y promover la investigación; generar evidencias sobre estrategias de mejor relación costo-beneficio utilizando el tratamiento y control de vectores de forma adecuada; desarrollar y evaluar nuevas pruebas diagnósticas, drogas y tratamiento combinado; y desarrollar herramientas para farmacovigilancia. El trabajo se hace en alianza con los Ministerios de Salud de los tres países, grupos de investigación, donantes y ONGs. Los resultados hasta el momento permitieron verificar que la búsqueda activa casa a casa permitió encontrar dos veces más el número de casos de LV que la detección pasiva. El esfuerzo para la detección de un caso nuevo a través de la vigilancia activa fue de 389 visitas domiciliarias en Nepal, 166 Bangladesh y de 190-1400 en India (promedio de 267 casas/caso) con un costo para la identificación de un caso nuevo de VL en la vigilancia activa fue de US\$49 en India y US\$300 en Nepal. El tratamiento descentralizado de la LV con miltefosina en los centros de salud o a nivel de la comunidad demostró una buena adherencia y aceptabilidad en comparación al tratamiento hospitalario en los distritos controles. Respecto del control de vectores en estudios controlados el uso de insecticidas de acción residual y de mosquiteros impregnados fueron altamente efectivos en reducir transmisión. El manejo del medio ambiente fue menos efectivo y de costo más elevado. En condiciones de rutina de los programas nacionales de control, el efecto de la aplicación del DDT en India y de piretroides en Nepal fue menos efectivo y reveló limitaciones importantes de los programas. En Bangladesh la impregnación de mosquiteros en larga escala es aceptable y posible y presenta una eficacia de hasta 6 meses. Se destacó el desafío de promover la visibilidad y prioridad política de LV, mejorar la articulación entre programas e

investigación, incorporar los resultados en los programas de control, promover coordinación entre instituciones de investigación (pacientes y áreas de estudio), promover la mayor disponibilidad de insumos diagnósticos y terapéuticos, y prevenir emergencias.

El Dr. Carlos Costa resumió el desarrollo del taller sobre vacunas que se llevó a cabo en Recife en marzo del 2009. La motivación del taller incluyó a la preocupación por la urbanización de la leishmaniasis registrada desde la década de 1980 y su letalidad 8-10%. Destacó que en las Américas hay menos casos pero más dispersos que en India y con un mayor espectro de enfermedad y diversidad expresión-respuesta clínica que en otros continentes, en mayor territorio y con una tendencia al aumento de letalidad. En el taller se discutió sobre vacunas que emplean organismos vivos/ atenuados, genéticamente modificados, ADN y papel de vectores/saliva de vectores y su modulación de la respuesta inmune. La vacuna requiere conocimiento sobre historia natural de la leishmaniasis para dar una respuesta integrada que incluya la vacuna. Además, se discutió también si las vacunas deben ser desafiadas por picadura/insecto, reconociendo que los insectos de laboratorio pueden tener una composición salivar diferentes de las de campo; si las vacunas podrían ser transmitidas por los insectos, la necesidad de probar los candidatos en diferentes modelos de animales y de atender a las infecciones subclínicas, papel co-infecciones y estado nutricional. Se presentó el sitio de información compartida en plataforma electrónica.

En la discusión de la presentación se destacó que para los asistentes del taller no existían aún vacunas caninas o humanas de eficacia comprobada para el control de la LV humana.

La Dra. Zaida Yadón reseñó el desarrollo de la reunión de coordinadores de programas nacionales de control de leishmaniasis , Medellín, Colombia . En esta reunión se vió una importante heterogeneidad en los niveles de desarrollo programático, sistemas y calidad de registro, y estratificación de riesgo en diferentes escalas espacio. En Argentina, Brasil y Paraguay aumentó la incidencia y el área afectada; con excepción de Brasil y Colombia en el resto de los países no hay sistemas nacionales de vigilancia epidemiológica estructurada. En general, los países tienen cuentan con normativas oficial actualizada; sin embargo en algunos casos falta la difusión de misma, no siempre se administran los medicamentos según las recomendaciones de la OMS. Por ello deben homogeneizarse criterios, técnicas e intervenciones según la estratificación de riesgo, con la necesidad de mejorar la calidad de registro y análisis del mismo, con inclusión de co-infección de VIH y farmacovigilancia, integrarse a las redes ya existentes evitando y a esfuerzos paralelos, crear redes para estudios multicéntricos, mecanismos de cooperación entre países y de abogacía común. En ese sentido hay países interesados en adquirir medicamentos a través del fondo rotatorio de la OPS/OMS.

La Dra. Marleen Boelart presentó un resumen de la revisión de literatura sobre la situación actual de la LV incluyendo las metodologías de trabajo realizadas conjuntamente con el Dr. Gustavo Romero. La revisión incluye una primera parte sobre lo publicado acerca de la epidemiología de la enfermedad, y otra, sobre las estrategias de control: diagnóstico y tratamiento en humanos, diagnóstico canino y control de reservorios y vectores. Se revisó en

forma sistemática la evidencia de la efectividad de las estrategias de control de la LV en América Latina tales como el diagnóstico, tratamiento, intervenciones veterinarias, control del vector) en relación con los resultados clínicos y entomológicos. La evidencia sugiere que se puede mejorar el control de la LV en la Región de las Américas si las intervenciones de efectividad conocida son aplicadas de manera más estructurada pero el impacto de las estrategias de control existente en la transmisión todavía necesita ser demostrada. Asimismo, la Dra. Marleen Boelart señaló que la sub-notificación es una preocupación mundial; en la India se estima que por cada caso reportado hay 8 casos totales, pero también destacó la importancia de la voluntad política involucrada para llevar adelante procesos, como el programa de erradicación, y la decisión y voluntad de trabajar en áreas de frontera con migración en la iniciativa India-Nepal-Bangladesh. Por otro lado, hay un aspecto cíclico en la dinámica epidemiológica con picos y descensos en la incidencia, que pueden o no ser asociados a las intervenciones de control. La pregunta pertinente es ¿qué hacer en Latinoamérica y el Caribe (LAC), donde el problema es zoonótico?

En las discusiones se destacó que el escenario de la LV en grandes centros urbanos de AL presenta un nuevo desafío para el control de la LV, ya que las actuales herramientas y estrategias no resultan con la efectividad esperada, tanto por problemas operativos programáticos como por aquellos relacionados con la historia natural de la enfermedad y socio-culturales específicos de centros urbanos.

Finalmente se discutieron las brechas de investigación y puntos críticos para lograr un control aceptablemente efectivo, que resulten operativos en programas integrados de salud pública.

## Conclusiones:

### 1) PRIORIDADES PARA ESTABLECER UNA AGENDA DE INVESTIGACIÓN EN LEISHMANIASIS VISCERAL AMERICANA

(Listados no en orden de prioridad)

#### 1) Recomendación de carácter general:

- 1) Producir guías de buenas prácticas y requisitos mínimos para el diseño de estudios de evaluación de impacto de medidas de intervención, prevalencia, carga de la enfermedad, sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas, entre otros parámetros, para hacer estimaciones confiables y comparables.

#### 2) Sobre los reservorios

1. Metodologías para determinar infectividad de perros dependiendo de su estado clínico, y tejido de origen.
2. Rol de la dinámica de la población canina (reposición y migraciones), dinámica de transmisión en la población canina y su papel en el sostenimiento y la diseminación de la infección en perros y humanos (incluyendo umbral de prevalencia para transmisión

humana y papel de perros asintomáticos).

3. Rol de los humanos, con o sin VIH, y de otras especies de vertebrados en el mantenimiento y diseminación de la infección en perros y humanos.
4. Desarrollo y evaluación en terreno de estrategias combinadas para control de reservorios que incluyan: insecticidas para evitar infección (collares, cápsulas de liberación lenta de insecticidas), pruebas rápidas y eutanasia de perros infectados.

### 3) Sobre los vectores

1. Desarrollo de herramientas de vigilancia que puedan ser horizontalizadas.
2. Evaluación de principios activos, formulaciones y formas de aplicación de insecticidas en relación a impacto, residualidad, monitoreo de desarrollo de resistencia y costo-efectividad.
3. Estudios eco-epidemiológicos para definir factores críticos, incluyendo factores sociales) de la distribución espacial de *Lu. longipalpis*, de su dispersión y urbanización.
4. Evaluación sobre la existencia de patrón urbano de transmisión de leishmaniasis visceral y sus características.
5. Estudio de las implicaciones de diferentes subespecies del complejo *Lu. longipalpis* y de otras especies como *Lu. cruzi*, *Lu. evansi* o *Lu. migone*.
6. Correlación de infección natural en flebotomíneos con infección canina o infección en humanos.
7. ¿Qué aspectos de la historia natural de *Lu. longipalpis* influyen la transmisión y cómo su capacidad vectorial? Por ejemplo los sitios de cría, dieta sanguínea y de azúcares, fidelidad de hospedero, memoria olfativa y espacial, mutación de genes críticos y antropofilia.

### 4) Sobre diagnóstico de leishmaniasis visceral en perros

1. Desarrollo y validación de pruebas rápidas para diagnóstico en perros en estudios multicéntricos.
2. Evaluación y validación de PCR para diagnóstico de infección y su posible uso como estándar de oro parasitológico en lugar de métodos parasitológicos clásicos.
3. Estandarizar y evaluar pruebas para el diagnóstico de infección asintomática.
4. Desarrollo y producción de reactivos estándar a nivel regional para aseguramiento de

calidad: incluyendo sueros positivos y sueros negativos.

5. Establecer el significado de prueba de PCR positiva desde el punto de vista epidemiológico.
6. Cómo distinguir una respuesta de anticuerpos debida a infección natural de la inducida por una vacuna.

## 5) Sobre diagnóstico de leishmaniasis visceral en humanos

1. Desarrollos para mejorar el diagnóstico parasitológico, y estandarización y validación de la prueba de PCR.
2. Desarrollar estrategias e instrumentos para facilitar el acceso al diagnóstico en condiciones de campo.
3. Validar la definición de caso de la OMS para la situación de las Américas.
4. Comparar sangre versus plasma o suero para realizar la prueba rK 39 con sangre total en vez de suero (ya se hizo en la India, debería validarse en las Américas)
5. Detección precoz de co-infección VIH-Leishmania.
6. Desarrollo de estudios para estimar la prevalencia de co-infección VIH y Leishmania.
7. Desarrollo y validación de pruebas de curación y pronóstico.

## 6) Sobre tratamiento (humanos):

1. Determinación de dosis efectiva mínima y tiempo de tratamiento con anfotericina B liposomal (Ambisome) para tratamiento de la leishmaniasis visceral en distintas situaciones clínicas probables en las Américas.
2. Estudios de farmacocinética de medicamentos en distintos grupos de edad.
3. Análisis de eficacia, seguridad y costo-efectividad de diferentes tratamientos, combinaciones terapéuticas y tratamientos acortados.
4. Desarrollo de instrumentos para la vigilancia de resistencia a medicamentos, evaluación de respuesta clínica final, vigilancia de reacciones adversas.
5. Evaluación de susceptibilidad *in vitro* de cepas obtenidas de casos clínicos a los medicamentos (monitoreo de resistencia) y correlación de respuesta *in vivo* con

respuesta *in vitro*.

## 7) Sobre vacunas y vacunación en perros

1. Desarrollo y evaluación de vacunas y estrategias de vacunación eficaces para reducir la transmisión a nivel poblacional que no interfieran con la vigilancia.
2. A consideración: resumen puntos extractados del Seminario de Vacunas en Recife, marzo, 2009.

## 8) Sobre fortalecimiento de capacidades

1. Eco-epidemiología y métodos epidemiológicos.
2. Buenas prácticas de laboratorio.
3. Buenas prácticas de manufactura.
4. Buenas prácticas clínicas y de tratamiento.

## 2) TRABAJO EN REDES

- 1) Creación de espacios colaborativos en Internet (página web de la OPS, TROPICA, Leishnet, y el sistema de mapas WHO-e-compedium-leishmaniasis).
- 2) Formulación y ejecución de proyectos de cooperación técnica entre países (TCC) con especial atención a los problemas transfronterizos.
- 3) Gestión de modelos de control. Estrategias o modelos de gestión que vinculen la investigación, con los programas de control y la vigilancia con la atención básica.

## 3) ESTRATEGIAS PARA MOVILIZAR RECURSOS

- 1) Basado en la estrategia acordada en la Resolución WHA 2007, el Libro Azul, el Perfil de los Países presentado por la OMS.

## PARTICIPANTES

Nombre y apellidos	Institución
Marleen Boelaert	Instituto de Medicina Tropical Amberes, Bélgica
Ana Lúcia Teles Rabello*	Fiocruz, Bello Horizonte. Brasil
Carlos Henrique Nery Costa	Universidade Federal de Piauí. Teresina Piauí
Oscar Daniel Salomon	CENDIE, ANLIS Dr C.G Malbran. Buenos Aires Argentina
Edson Moreira Duarte	Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz / FIOCRUZ Salvador de Bahia, Brasil
Elenice Moreira Lemos	Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo Brasil
Elizabeth Rangel	FIOCRUZ/ Rio de Janeiro, Brasil
Guilherme Werneck *	Universidade Federal Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, Brasil
Paulo Sabrosa	Escola Nacional de Saúde Pública. FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil
Nancy Saravia	CIDEIM. Cali Colombia
Fabiana Piovesan Alves	DNDI, Brasil
Filipe Dantas-Torres	Facoltà di Medicina Veterinaria Università degli Studi di Bari. Italia
Ana Nilce Elkhoury	SVS/Ministerio de Saúde, Brasília, Brasil
Ana Lineth Garcia	Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia
Ana Lucia Lyrio de Olivera	Campo Grande, Brasil
Vera Camargo	Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. SUCEN. Brasil
Gustavo Adolfo Sierra Romero	Universidad Nacional de Brasília, Brasília, Brasil
Andres Canese	Ministerio Salud de Paraguay, Asunción. Paraguay
Paola Flavia, Amiotti	SENASA, Argentina
Mónica, Ponce del Valle	SENASA, Argentina
Martha R,Torales Ruotti	Ministerio de Salud Pública. Argentina
Renato Gusmao	OPS/OMS
Celso Rodriguez	OPS/OMS

Fernando Leanes	OPS/OMS
Santiago Nicholls	OPS/OMS
Zaida Yadon	OPS/OMS
Fabio Zicker	TDR/OMS
Jorge Alvar	OMS

## PROVISIONAL AGENDA

### Consensus Meeting on Visceral Leishmaniasis Research Agenda in Latin America Foz de Iguaçu, Brazil 21-23 September, 2009

Day 1		
Date/Time	Item	Name
September 2009		
08.00 - 08.30	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Welcome and opening</li> <li>◆ Introduction to the Consensus meeting</li> </ul>	- Zaida Yadon
08.30 - 9.00	◆ PAHO. Neglected Diseases Elimination Plan	- Santiago Nichols
09.00 - 9.30	◆ Synthesis of the "Report of the National Leishmaniasis Program Coordinators meeting", 4 to 6 June 2008, Medellin, Colombia	- Zaida Yadon
09.30-10.00	◆ Current control strategies in both New and Old World.	- Jorge Alvar
10.00- 0.15	<b>Coffee Break</b>	
10.15 - 10.45	◆ India - Visceral Leishmaniasis Elimination Plan	- Marleen Boelaert
10.45 - 11.15	◆ Summary of the Workshop on Leishmaniasis Vaccine, Recife 2009	- Carlos Henrique Costa
11.15-11.30	◆ Introduction to meeting objectives and organization	Zaida Yadon
11,30-12.00	◆ Overview of the Systematic review of the literature on VL current situation (include Methodology of work)	Marleen Boelaert
12.00- 13.30	<b>Lunch Break</b>	
13.30 - 14.00	◆ State of the Art tools and strategies for Visceral leishmaniasis Control	Marleen Boelaert
14.00 - 16.00	◆ Discussion on new and improved tools and methods for surveillance and control (i.e.: GIS, community, stratified by risk); mathematical models; tools and strategies for canine and vector control. Research and Capacity building needs	Chair: Nancy Gore Saravia

16.00 - 16.15	<b>Coffee Break</b>	
16.15 - 18.00	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Discussion on new and improved tools and methods for surveillance and control (i.e.: GIS, community, stratified by risk); mathematical models; tools and strategies for canine and vector control. Research and Capacity building needs.</li> </ul>	Chair: Nancy Gore Saravia
<b>Day 2</b>		
<b>Date/Time</b>		
<b>September 2009</b>	<b>Item</b>	<b>Name</b>
9.00-09.30	New and improved diagnosis tools (Human and Canine).	Marleen Boelaert
09.30 - 10.30	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Discussion on New and improved diagnosis tools (Human and Canine). Research and Capacity building needed</li> </ul>	Chair: Nancy Gore Saravia
10.30- 10.45	<b>Coffee Break</b>	
10.45 - 11.30	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Discussion on diagnosis tools (Human and Canine). Research and Capacity building needed</li> </ul>	Chair: Nancy Gore Saravia
11.30 - 12.00	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Prevention (vaccine) and Treatment</li> <li>◆ Case management.</li> </ul>	Marleen Boelaert
12.00-13.30	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Discussion on preventive (vaccine) and treatment tools Research and Capacity building needs</li> </ul>	Chair: Nancy Gore Saravia
13.30- 14.30	<b>Lunch Break</b>	
14.00- 16.00	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Rapporteurs to prepare draft of the consensus on scientific gaps and research needs and distribution for plenary discussion</li> </ul>	Rapporteurs: Daniel Salomon, Fernando Leanes, Santiago Nichols
16.15 - 18.00	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Plenary presentation, discussion and amendment of the consensus; next steps.</li> </ul>	Chair: Nancy Gore Saravia