

**Título: OPTIMIZACIÓN EX VIVO DEL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS INFANTIL BASADO EN PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS/FARMACODINÁMICOS Y DETERMINANTES INMUNOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS DEL HOSPEDERO.**

**DESCRIPCIÓN**

**Convocatoria No. 657-2014**

**Entidad:** CENTRO INTERNACIONAL DE ENTRENAMIENTO E INVESTIGACIONES MÉDICAS - CIDEIM

**Grupo de Investigación:** COL0001413 - CIDEIM, 999 - SouthWestern Medical Center, 999 - University of Texas Medical Branch (UTMB)

**Investigador Principal:** Olga Fernández

**Resumen Ejecutivo:** Colombia es el segundo país con mayor reporte de casos de leishmaniasis cutánea (LC) en Latinoamérica. Las especies de subgénero *Viannia* son la causa principal de LC en el país y la región. La leishmaniasis, al igual que otras enfermedades desatendidas, impacta la población infantil por razones que abarcan aspectos biológicos, sociales y ecológicos. Las dosis y esquemas terapéuticos de la leishmaniasis infantil se han basado en la extrapolación lineal del comportamiento farmacocinético de las drogas anti-leishmaniales en adultos. Antimonio pentavalente (SbV) y miltefosina (MLT) son fármacos de elección para el tratamiento de la LC en Colombia tanto para niños como para adultos. Sin embargo, recientes estudios clínicos y de farmacocinética han proporcionado evidencias convincentes de que los regímenes basados en escalamiento lineal de las dosis de adultos conllevan a la sub-dosificación de SbV y MLT en niños, conducente a inferiores tasas de respuesta. La falla terapéutica, el requerimiento de supervisión médica de regímenes de 3 a 4 semanas de duración y la consecuente falta de adherencia al tratamiento, junto con la emergencia de poblaciones de parásitos resistentes a estos fármacos, urgen la optimización de tratamientos disponibles y nuevos con base en parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la población pediátrica.

Alternativas terapéuticas seguras de administración oral, y regímenes optimizados, de corta duración y pocas dosis son clave para la efectividad, adherencia, e incluso, para el acceso al tratamiento. La optimización de la dosificación de fármacos de administración oral y con actividad antileishmanial como MLT y fluconazol como monoterapias o terapias combinadas podrían suplir esta necesidad sentida y abrir el camino para el manejo del tratamiento en niños con LC no complicada en casa.

Proponemos definir la farmacodinamia de estos medicamentos seguros de administración oral para el tratamiento de la LC en niños. La factibilidad de la investigación propuesta se basa en: 1.) resultados obtenidos en un estudio previo de farmacocinética de miltefosina en niños; 2.) publicaciones múltiples de otros autores sobre farmacocinética de fluconazol en niños; y 3.) un modelo experimental innovador ex vivo que permite la concomitante evaluación de la respuesta parasitológica y determinantes inmunológicos y farmacológicos del hospedero. Teniendo en cuenta

parámetros farmacocinéticos de estos medicamentos en niños, identificaremos las concentraciones y tiempos de exposición que, individualmente y en combinación, aproximan la erradicación de la infección y suprimen la emergencia de poblaciones de parásitos resistentes. La optimización de la farmacodinamia del miltefosina y fluconazol en el modelo ex vivo de infección informará la definición de dosis y regímenes que serán validados colaborativamente in vivo en el modelo hámster y usando tecnología "hollowfiber" para su subsecuente simulación y trasladadoa regímenes para el tratamiento efectivo de la leishmaniasis infantil.

Este proyecto se enmarca dentro de la agenda de prioridades identificadas en la Reunión de la Comisión Conjunta para Cooperación en Ciencia y Tecnología entre Colombia y los Estados Unidos (JCM) en Washington DC, en Febrero de 2014. El Plan de Acción para Cooperación en Salud explícitamente incluyo el enfoque "Neglected Tropical Diseases: Applying pharmacokinetic and pharmacodynamic applications to improve the treatment of neglected tropical diseases, such as leishmaniasis, in children, and Chagas". Este proyecto involucra una concertación de fortalezas de grupos multidisciplinarios en distintas universidades en los Estados Unidos y CIDEIM en Colombia. El estudio cuenta con la asesoría del Dr. Tawanda Gumbo, Profesor Asociado de la Universidad de Texas Southwestern en Dallas, experto en farmacología y farmacocinética/farmacodinamia in vitro, el Dr. Bruno L. Travi Profesor Asociado de la Universidad de Texas Medical Branch en Galveston y experto en modelos animales de la leishmaniasis, y el equipo de investigación en leishmaniasis de CIDEIM que aporta experiencia de más de 30años en la investigación de la leishmaniasis humana en Colombia.