



Estudio Neutrosófico de las Implicaciones del Fármaco Miltefosina en el Tratamiento de Leishmaniasis

Neutrosophic Study of the Implications of the Drug Miltefosine in the Treatment of Leishmaniasis

Washington Paul Culqui Molina¹, Marco Vinicio Chango Gadvay² and Segundo Moisés San Lucas Coque³

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ecuador. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1025-0110>
Email: ua.washingtoncm67@uniandes.edu.ec

² Perito en Biología Forense del Servicio Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Ecuador. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4395-5785> Email: marco.chango@cienciasforenses.gob.ec

³ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ecuador. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1810-0619>
Email: ua.segundolucas@uniandes.edu.ec

Resumen. La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria que afecta a los vertebrados superiores, incluido el ser humano, cuyo agente causal es un protozoo intracelular obligado del género *Leishmania*. La limitada quimioterapia y la aparición de resistencias han obligado a buscar alternativas farmacológicas para el manejo de la enfermedad. La miltefosina se desarrolló como un análogo del factor activador de las plaquetas (PAF), para su uso antineoplásico en las recidivas cutáneas de la mama, como el Miltex. Posteriormente, se reposicionó como leishmanicida oral, con tasas de curación superiores al 90%, siendo un fármaco de primera línea en países como la India. Su mecanismo de acción es multiobjetivo. La resistencia se basa principalmente en una concentración intracelular inferior a su toxicidad para el parásito, con dos actores principales, la disminución de la incorporación por mutaciones inactivadoras del transportador de miltefosina (LdMT) y el eflujo del fármaco debido a la sobreexpresión de las bombas de eflujo ABC. El estudio se centra en evaluar el consenso y la aceptación de los expertos sobre la integración de la estrategia terapéutica del fármaco en el desarrollo de las ciencias de la salud y la investigación realizada con los elementos que la integran a través del estudio neutrosófico de Iadov.

Palabras claves: medicamento, ciencias de la salud, Iadov.

Abstract. Leishmaniasis is a parasitic disease that affects higher vertebrates, including humans, whose causal agent is an obligate intracellular protozoan of the genus *Leishmania*. The limited chemotherapy and the appearance of resistance have forced the search for pharmacological alternatives for the management of the disease. Miltefosine was developed as an analog of platelet activating factor (PAF), for antineoplastic use in skin recurrences of the breast, such as Miltex. Subsequently, it was repositioned as an oral leishmanicide, with cure rates of over 90%, as it is a first-line drug in countries such as India. Its mechanism of action is multitarget. Resistance is mainly based on an intracellular concentration below its toxicity for the parasite, with two main actors, decreased incorporation by inactivating mutations of the miltefosine transporter (LdMT) and drug efflux due to overexpression of ABC efflux pumps. The study is focused on evaluating the consensus and acceptance of experts on the integration of the drug therapeutic strategy in the development of health sciences and the research carried out with the elements that integrate it through the Iadov neutrosophic study.

Keywords: drug, health sciences, Iadov.

1 Introducción

1.1 Leishmaniasis

La Leishmaniasis es una enfermedad parasitaria que afecta a vertebrados superiores en los que se incluye el ser humano, cuyo agente causal es un protozoo intracelular obligado del género *Leishmania* sp. Presenta un ciclo

de vida digenético, en donde intervienen mamíferos vertebrados como huéspedes y dípteros del género *Phlebotomus* y *Lutzomyia* como vectores. Está incluida dentro de las denominadas “Neglected Tropical Diseases” (NTDs) y se considera la segunda enfermedad protozoaria más importante. Está estrechamente relacionada con la pobreza, desnutrición, desplazamientos de la población, inmunodepresión y falta de recursos, lo que imposibilita soportar el costo de la prevención y el tratamiento de la enfermedad en regiones endémicas [1].

1.2 Epidemiología y Enfermedad

La leishmaniasis es endémica en 98 países, se estima que cada año existe entre 700.000 y 1 millón de nuevos casos, con una tasa de mortalidad anual entre 26.000 y 65.000, esencialmente asociada a la forma visceral. Presenta un gran polimorfismo clínico, dependiente de la especie de parásito y la susceptibilidad del huésped, clasificándose en 3 tipos principales [2]

- Leishmaniasis cutánea (LC): Causada por diversas especies: *L. major* y *L. tropica* en el Viejo Mundo, y *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis* y *L. braziliensis* en regiones de América del Sur y Centroamérica. Es la forma más frecuente y menos grave, empieza con un nódulo indoloro que aumenta de tamaño y se ulcera. En ocasiones se puede producir una coinfección con agentes microbianos, al cursar con dolor y supuración. Suele presentarse en zonas expuestas del cuerpo como cara, brazos y piernas. También puede comprometer el pabellón auricular como en la llamada “úlceras del chichlero” causada por *L. mexicana*.
- Leishmaniasis mucocutánea (LMC): Es causada por *L. braziliensis*, *L. panamensis* y *L. guyanensis* en regiones amazónicas de Brasil, Bolivia y Perú. Representa hasta el 16% de los casos anuales de leishmaniasis. Se caracterizan por causar lesiones desfigurantes. Tras una lesión inicial en el lugar de inoculación, el parásito migra vía linfática, al comprometer las mucosas de la cavidad oronasal, con destrucción del cartílago nasal, paladar blando, naso y orofaringe al causar graves deformidades y complicaciones secundarias tales como pérdida de peso, infecciones bacterianas sobreagregadas en los senos paranasales, y neumonía por broncoaspiración. Las lesiones no suelen curarse espontáneamente y las recaídas son bastante frecuentes.
- Leishmaniasis visceral o kala azar (LV): Sin tratamiento la tasa de mortalidad es de un 90%. Se registran unos 500.000 casos por año en el mundo, las especies causantes son: *Leishmania donovani* en el Viejo Mundo en regiones de África, China, Pakistán e India y *L. infantum* en la región del Mediterráneo y Brasil, donde se denomina *L. chagasi*.

Es la forma más grave de la enfermedad. Resulta de la infección parasitaria de órganos y tejidos hematopoyéticos que cursan con hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía, fiebre, anemia, leucopenia, trombocitopenia e inmunosupresión del paciente. Más infrecuente es la infección intestinal. La pandemia del VIH está fuertemente vinculada al desarrollo de la forma clínica más severa de la enfermedad, ya que existe un efecto sinérgico entre la infección viral y la de *Leishmania sp.* Por otra parte, la disminución de CD4+, células directamente implicadas en la respuesta celular al parásito, contribuyen a la gravedad de la enfermedad, además de reducir la respuesta terapéutica y aumentar la posibilidad de recaída de leishmaniasis. Por la alta densidad parasitaria en dicha coinfección, puede originarse un ciclo antroponótico de transmisión.

El cambio climático ha influido directamente en las enfermedades de transmisión vectorial. La variabilidad de temperatura, períodos de lluvia y niveles de humedad, han incrementado la distribución geográfica de los vectores, con nuevas y más extensas zonas de transmisión en el norte de Europa, con presencia de flebotomos transmisores de *Leishmania sp.* en Bélgica y Alemania, no documentada anteriormente. La transmisión puede ser antroponótica para especies tales como *L. donovani* y *L. tropica* en zonas de alta densidad humana, así como zoonótica, donde mamíferos domésticos y ferales son el principal reservorio, y el hombre un hospedador ocasional. Se estima que 70 especies de animales son reservorios naturales de *Leishmania sp.*

Otras formas menos frecuentes de transmisión incluyen transfusión sanguínea, trasplante de órganos, transmisión congénita, accidentes de laboratorio. Incluso una transmisión directa de *L. infantum* en consumidores de drogas coinfectados con VIH al compartir agujas.

1.2. Biología del parásito. Transmisión y ciclo de vida *Leishmania*

Es un protozoo que pertenece a la familia Trypanosomatidae. Existen 53 especies de las cuales 20 son patógenas para el ser humano. *Leishmania spp* presenta 2 estadios principales diferentes y su reproducción es por fisión binaria. El kinetoplasto, una región diferenciada de la mitocondria, contiene el ADN mitocondrial, y da nombre al orden al que pertenece.

- a) Amastigote. - Es la forma intracelular del parásito. Cuerpo ovoide y aflagelado de 3-5 μm . Reside y se multiplica en la vacuola parasitófora de las células del sistema mononuclear fagocítico.

- b) Promastigote.- Mide 10-15µm de largo y 2 µm de ancho Presenta un flagelo anterior largo, reside en el tubo digestivo del vector, y es responsable de la infección primaria en el hospedador vertebrado [3]

1.3 Vector

Pertenecen al orden Díptera, suborden Nematocera, familia Psychodidae y subfamilia Phlebotominae y a los géneros Phlebotomus en el Viejo Mundo y Lutzomyia en el Nuevo Mundo. Noventa y tres de las 800 especies de los respectivamente son transmisoras de Leishmania sp. La hembra hematófaga es la responsable de la transmisión, al requerir aportes de proteína para la ovoposición.

El flebótomo infectado con Leishmania sp. suele efectuar repetidas picaduras, en busca del vaso sanguíneo, así como regurgitación motivada por el colapso de la válvula estomodeal por grupos de Leishmania sp. aglutinados mediante un proteofosfoglicano, lo que aumenta el nivel de transmisión del parásito. Además, la saliva constituye un elemento importante en el establecimiento del parásito en el hospedador por la presencia de anticoagulantes y vasodilatadores.

1.4 Ciclo vital

Durante la ingesta de sangre, el flebótomo hembra infectado inocula entre 10 y 200 promastigotes metacíclicos de Leishmania sp. en el hospedador vertebrado. Los parásitos interactúan con las células del sistema mononuclear fagocítico, macrófagos y células dendríticas y son fagocitados, mediante el reconocimiento de ligandos de la superficie del parásito por los receptores del macrófago. Los promastigotes retrasan la formación del fagolisosoma mediante el lípidofosfoglicano (LPG), el oligosacárido más abundante de la superficie. Los promastigotes son fagocitados en una vacuola parasitófora que evoluciona hacia un lisosoma inmaduro donde los parásitos se transforman a amastigotes y se reproducen mediante fisión binaria hasta lisis del macrófago hospedador, con infección de nuevos parásitos.

El vector al picar al vertebrado infectado ingiere macrófagos infectados, que son lisados en el tubo digestivo con posterior transformación en promastigotes, que se anclan a las vellosidades del tubo digestivo. En una etapa posterior, experimentan la metacicloogénesis, con liberación del epitelio del tubo digestivo y migración a la probóscide, con adquisición de virulencia. en condiciones para ser inoculados a un nuevo huésped completándose el ciclo.

1.5 Resolución de leishmaniasis. Macrófago como hospedador y como ejecutor M1 y M2

Los macrófagos cumplen una doble función en la leishmaniasis. Son responsables de la eliminación del parásito internalizado y favorecer la replicación de Leishmania sp. como célula hospedadora. Los macrófagos naïve o M0 mediante diferentes estímulos, se diferencian a dos fenotipos funcionalmente diferentes. Los M1 o macrófagos pro-inflamatorios se caracterizan por su acción microbicida, tras activación por citoquinas, principalmente interferón gamma (IFN-γ) y factor de necrosis tumoral (TNF-α) necesarios para la eliminación del patógeno mediante producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno.

Los M2 o macrófagos anti- inflamatorios/inmunomoduladores son inducidos mediante IL-4 e IL-13 de linfocitos Th2, se desvía el metabolismo de arginina hacia la producción de ornitina en vez de NO, lo que favorece el crecimiento y supervivencia de Leishmania sp. dentro de la célula fagocítica. Leishmania sp. al modular las funciones de los macrófagos, impide la inmunidad protectora y favorece la progresión de la enfermedad [4]

1.6 Control de la Leishmaniasis

Las estrategias establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), tanto para reservorios como para vectores, han tenido sólo un éxito parcial y específico en determinadas áreas. A pesar de los avances realizados en las dos últimas décadas, y de la existencia de diversos ensayos clínicos con diferentes candidatos, se carece de una vacuna aprobada para su uso en humanos. Las únicas vacunas disponibles anti-Leishmania sp. son de uso veterinario y su protección es parcial. Consecuentemente, la quimioterapia es casi exclusivamente la única forma de lucha contra la leishmaniasis [5]

1.6.1 Tratamiento y problemas de resistencia

La elección del tratamiento para la leishmaniasis es multifactorial, conforme a la forma de la enfermedad, especie de Leishmania infectante, disponibilidad y costo del medicamento, o situación geográfica, entre otros. Muchos de los tratamientos en uso presentan varias limitantes como: alto nivel de toxicidad, resistencia, larga duración con hospitalización del paciente, y graves efectos secundarios [6]. Entre los fármacos de elección se encuentran: Antimoniales pentavalentes, anfotericina B, paromomicina, pentamidina, y como último medicamento oral miltefosina.

Los antimoniales han sido fármacos de primera línea desde su aparición en la década de 1920, pero en los

últimos veinte años se ha evidenciado un notable fallo en el tratamiento, debido al alto índice de resistencia especialmente en el subcontinente indio. Puede deberse al uso inadecuado del fármaco para el tratamiento o incluso se ha visto que la contaminación de acuíferos por As (III) en la India puede generar la selección de parásitos resistentes al antimonio por resistencia cruzada.

Otro factor a tomar en cuenta es la coinfección con VIH, ya que el componente inmunitario es esencial en la eficacia de los antimoniales. En pacientes inmunocomprometidos la tasa de curación con antimoniales tiende a ser muy baja (37% aproximadamente), al ser una fuente potencial de aparición de fármaco-resistencia (Pountain et al., 2019).

Los mecanismos de resistencia en antimoniales pueden ser debidas a: a) Una disminución de la reducción de Sb (V) a Sb (III), incremento de los niveles de tripanotión reducido, disminuidos por el fármaco. b) Deleción del gen de la acuaporina (AQP1), la proteína que forma un canal acuoso en la membrana para la entrada de Sb (III) al espacio intracelular. c) Sobreexpresión del gen que codifica MRPA, una bomba de eflujo que excreta complejos [Sb (III)-tripanotión] del espacio intracelular a vesículas. d) Sobreexpresión de la enzima triparedoxina peroxidasa, con incremento de las defensas frente al estrés oxidativo. e) Polisacáridos expresados en cepas resistentes contribuyen al aumento de la citoquina pro-inflamatoria IL-10 en macrófagos y consecuentemente a la sobreexpresión de MDR1. En el año 2005 el uso de antimoniales se abandona como fármaco de primera línea para el tratamiento de leishmaniasis. Sin embargo, se utilizan en América del Sur y el Este de África.

Actualmente, la OMS recomienda el uso de anfotericina B liposomal (Ambisome) como dosis única. Sin embargo, ya se han registrado los primeros fracasos de tratamiento en India, así como en Suiza y Francia, especialmente en pacientes inmunosuprimidos [7]. Aunque la resistencia a la anfotericina B por parte del parásito se ha inducido en el laboratorio ahora es anecdótica, y asociada a la pérdida de la C24-metiltransferasa de esterol [8]

La resistencia a pentamidina, debido a la proteína PRP1 transportador de la familia ABC (ATP-binding-Casette), que le confiere dicha particularidad. La resistencia a paromomicina no se encuentra bien esclarecida, con gran polimorfismo a nivel génico y metabólico, e inducida en el laboratorio y donde el incremento de la aminotransferasa de aminoácidos ramificados y el lactato deshidrogenasa juegan un papel importante, así como la serina proteína quinasa Imjf.22.0810. En *L. donovani* la resistencia a paramomicina se ha asociado a cambios en la fluidez de membrana, con menor acumulación del fármaco, sobreexpresión de MDR1 y MRPA y de la fosfatasa 2 de proteínas.

En general la resistencia se genera mayormente en monoterapias, aunque las terapias combinadas no están exentas. *Leishmania sp.* presenta una gran plasticidad genómica, que conlleva a cambios metabólicos, alteración de la respuesta de estrés, aumento en los niveles de tripanotión, mayor integridad celular y cambios del potencial de la membrana mitocondrial [9]

La miltefosina, como primer fármaco oral, con posible autodispensación por parte del paciente, con efectos secundarios relativamente escasos, será el foco del presente TFM. Una década después de su implementación para la erradicación del kala-azar, el porcentaje de recidivas alcanza hasta el 10% en la India, aunque los casos de resistencia inducida en el parásito, paradójicamente son escasos, a pesar de la fácil inducción in vitro de la misma.

2 Materiales and métodos

Para aplicar la técnica de Iadov neutrosófico es necesario que los expertos se basen en un sistema de evaluación lingüístico que muestre la opinión del experto. Este sistema y sus equivalentes neutrosófico y numérico se muestra en la tabla 1[10-12].

Término lingüístico	SVNU	Escala
Claramente satisfecho(a)	(1;0;0)	3
Más satisfecho(a) que insatisfecho(a)	(1;0,35;0,35)	2,3
No definido	I	1.5
Más insatisfecho(a) que satisfecho(a)	(0,35; 0,35;1)	1
Claramente insatisfecho(a)	(0;0;1)	0
Contradictorio	(1;0;1)	2

Tabla 1: Sistema de evaluación neutrosófica para los expertos. Elaboración propia.

El término I en neutrosofía se interpreta como una unidad de indeterminación.

Otra componente propia del método es la tabla Lógica de Iadov, que asigna valores numéricos a tres preguntas cerradas que se les aplica a los expertos (tabla 2). En caso de ser necesario se pueden aplicar preguntas abiertas en las encuesta [13-16].

1ª PREGUNTA	Sí	No sé	No
-------------	----	-------	----

2ª PREGUNTA	Sí	No sé	No	Sí	No sé	No	Sí	No sé	No
3ª PREGUNTA									
Es un proceso de investigación consolidado	1	2	6	2	2	6	6	6	6
Es un proceso de investigación parcialmente consolidado	2	3	3	2	3	3	6	3	6
Me es indiferente	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Es un proceso de investigación menos consolidado de lo que realmente dice ser	6	3	6	3	4	4	3	4	4
Es un proceso de investigación sin consolidar	6	6	6	6	4	4	6	4	5
No sé qué decir	2	3	6	3	3	3	6	3	4

Tabla 2: Derivación del cuadro Lógico de Iadov. Elaboración propia.

Para encuestar el nivel de satisfacción de los expertos, se utilizó la técnica de Iadov neutrosófica. Esta técnica está basada en el uso de conjuntos neutrosóficos de valor único (SVNS por sus siglas en inglés) asociados a variables lingüísticas o su capacidad de aumentar la interpretabilidad en los modelos de recomendación y el empleo de la indeterminación [17-20].

La definición de SVNS es la siguiente

Sea X un universo de discurso. Un SVNS A sobre X es un objeto de la forma.

$$A = \{[x, u_a(x), r_a(x), v_a(x)]: x \in X\} \quad dA = \{[x, u_a(x), r_a(x), v_a(x)]: x \in X\}d \quad (1)$$

Donde:

$$u_a(x): X \rightarrow [0, 1], r_a(x): X \rightarrow [0, 1] \text{ y } v_a(x): X \rightarrow [0, 1]$$

Con

$$0 \leq u_a(x), r_a(x), v_a(x) \leq 1, \forall x \in X$$

Por cuestiones de conveniencia un Número Neutrosófico de Valor Único (SVNS) será expresado como $A = (a, b, c)$, donde $a, b, c \in [0,1]$ y satisface $0 \leq a + b + c \leq 3$.

Para encontrar un único conjunto SVNS que describa varios conjuntos a la vez se utilizan los operadores de agregación. Uno de estos operadores es el de la media ponderada neutrosófica (WA), el cual está definido como sigue [13, 18-20].

Sea $\{A_1, A_2, \dots, A_n\} \in SVNS(x)$, donde $A_j = (a_j, b_j, c_j) (j = 1, 2, \dots, n)$, el Operador de la media ponderada neutrosófica (WA) se calcula:

$$WA(A_1, A_2, \dots, A_n) = \sum_{i=1}^n [w_i, A_i] \quad (2)$$

Donde:

$$WA(w_1, w_2, \dots, w_n) = \sum_{i=1}^n [w_i, A_i] \text{ es el vector de } A_j (j = 1, 2, \dots, n) \text{ tal que } w_n \in [0,1] \text{ y } \sum w_j = 1$$

Para desneutrosificar este conjunto de manera que se obtenga un único valor, se utiliza por lo general una función de puntuación [21].

Sea $A = (a, b, c)$, la función de puntuación S de un SVNS, basada en el grado de pertenencia indeterminado y el grado de pertenencia falso, se define por la ecuación siguiente[22-24]:

$$S(A) = 2 + T + F + I \quad (3)$$

Para la utilización de un SVNS para la medición de la satisfacción individual, es necesario que este valor esté asociado a una variable lingüística. Por tanto, se especificaron las escalas que se muestran en la tabla 2 y se calculó la puntuación correspondiente mediante (3)[25, 26].

Para los casos en que la evaluación corresponda a la indeterminación (no definida) (I), se desarrolló un proceso.

$$\lambda([a_1, a_2]) = \frac{a_1 + a_2}{2} \quad (4)$$

Para calcular el Índice de satisfacción global de los encuestados (ISG) se utilizó el operador de agregación WA (2), se toma en consideración los valores de puntuación y que todos los encuestados tienen el mismo peso, por lo que $w_i = \frac{1}{n}$.

El instrumento diseñado para la aplicación de la encuesta fue un cuestionario de cinco preguntas, de las cuales tres son cerradas (1, 3 y 5) y dos abiertas (2 y 4). Las tres preguntas cerradas se relacionaron a través del “Cuadro lógico de Iadov”, el cual se presenta en la Tabla 2 [17, 26, 27].

El algoritmo usado para la aplicación de la técnica Iadov neutrosófico es entonces el siguiente:

1. Una vez aplicado el cuestionario se halla en el cuadro lógico de Iadov de tres entradas, el valor correspondiente (del 1 al 6) para la clasificación de satisfacción de los expertos encuestados.
2. A este valor se le hace corresponder la variable lingüística, el SVNS y la puntuación según la tabla 2.
3. El valor de puntuación de cada encuestado es utilizado para calcular el índice de satisfacción grupal (ISG) a partir de la agregación de todas las puntuaciones mediante la fórmula del operador de agregación WA (2).
4. El ISG es interpretado a partir de la ubicación del valor según la escala correspondiente (tabla 1).

Las dos preguntas abiertas permitieron completar la valoración del nivel de satisfacción de los estudiantes con la metodología aplicada y fueron las siguientes:

1. ¿Cree usted que la integración de miltefosina en los tratamientos contra la leishmaniasis mejorará los resultados propuestos en la industria farmacéutica? (pregunta 1 del cuestionario)
2. ¿Considera usted que se debe desarrollar el alcance y especificar las pautas de las investigaciones en el desarrollo de fármacos? (pregunta 4 del cuestionario)
3. ¿Cuál es su criterio acerca del tratamiento de miltefosina como estrategia terapéutica contra la leishmaniasis? (pregunta 5 del cuestionario)
4. ¿Cómo cree que podría desarrollar este tratamiento? (pregunta 2 del cuestionario)
5. ¿Qué le parece las implicaciones del fármaco evitar tratamientos ineficaces en infecciones causadas por parásitos y sus aplicaciones? (pregunta 3 del cuestionario)

3 Resultados

A partir de la aplicación de la encuesta a los tres grupos de expertos se obtuvieron los resultados en cuanto a los niveles de satisfacción individuales que se muestran en la figura 1.

Puede apreciarse niveles de satisfacción positivos en las ciencias de las estrategias terapéuticas, con predominio de las investigaciones en el desarrollo de fármacos en los tres grupos. Sin embargo, se observan expertos con insatisfacciones sobre todo en la integración de las industrias farmacéuticas y las investigaciones en el desarrollo de fármacos en las ciencias de la salud. También se encontraron posiciones indeterminadas y contradictorias, aunque escasas.

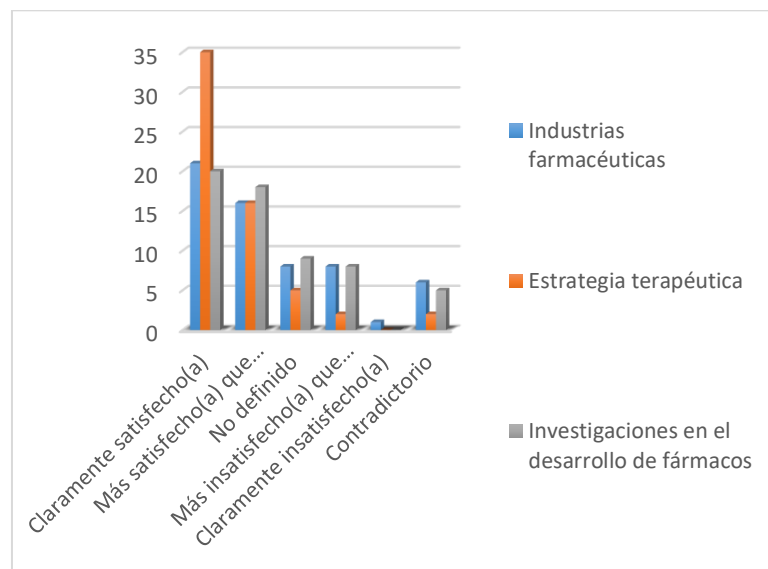


Figura 1: Niveles de satisfacción individuales por grupo. Elaboración propia.

Los cálculos de los ISG según la frecuencia de observación y los índices de satisfacción individuales de las

categorías diseñadas y sus puntuaciones correspondientes se muestran en las tablas 3, 4 y 5, para cada grupo respectivamente.

Término lingüístico	SVNU	Puntuación (S)	Frecuencia (F)	F*S	(F*S)/n
Claramente satisfecho(a)	(1;0;0)	3	21	63	1.05
Más satisfecho(a) que insatisfecho(a)	(1;0,35;0,35)	2.3	16	36.8	0.61
No definido	I	1.5	8	12	0.20
Más insatisfecho(a) que satisfecho(a)	(0,35; 0,35;1)	1	8	8	0.13
Claramente insatisfecho(a)	(0;0;1)	0	1	0	0.00
Contradictorio	(1;0;1)	2	6	12	0.20
Industrias farmacéuticas					2.20

Tabla 3: Cálculo del Índice de Satisfacción Grupal (ISG) del grupo de Industrias farmacéuticas. Elaboración propia.

Término lingüístico	SVNU	Puntuación (S)	Frecuencia (F)	F*S	(F*S)/n
Claramente satisfecho(a)	(1;0;0)	3	35	105	1.75
Más satisfecho(a) que insatisfecho(a)	(1;0,35;0,35)	2.5	16	40	0.67
No definido	I	1.5	5	7.5	0.13
Más insatisfecho(a) que satisfecho(a)	(0,35; 0,35;1)	1	2	2	0.03
Claramente insatisfecho(a)	(0;0;1)	0	0	0	0.00
Contradictorio	(1;0;1)	2	2	4	0.07
Estrategia terapéutica de fármacos					2.64

Tabla 4: Cálculo del Índice de Satisfacción Grupal (ISG) del grupo de Estrategia terapéutica. Elaboración propia.

Término lingüístico	SVNU	Puntuación (S)	Frecuencia (F)	F*S	(F*S)/n
Claramente satisfecho(a)	(1;0;0)	3	20	60	1.00
Más satisfecho(a) que insatisfecho(a)	(1;0,35;0,35)	2.5	18	45	0.75
No definido	I	1.5	9	13.5	0.23
Más insatisfecho(a) que satisfecho(a)	(0,35; 0,35;1)	1	8	8	0.13
Claramente insatisfecho(a)	(0;0;1)	0	0	0	0.00
Contradictorio	(1;0;1)	2	5	10	0.17
Investigaciones en el desarrollo de fármacos					2.27

Tabla 5: Cálculo del Índice de Satisfacción Grupal (ISG) del grupo de Investigaciones en el desarrollo de fármacos. Elaboración propia.

De los tres grupos, solo el ISG del grupo de Estrategia terapéutica de fármacos se evalúa a 2.60 en el tratamiento de la Leishmaniasis. Por tanto, se establece por los expertos que la integración estrategia terapéutica es común en las enfermedades olvidadas por la baja inversión de las compañías farmacéuticas.

Para los grupos de Industrias farmacéuticas y las Investigaciones en el desarrollo de fármacos, existen un nivel de indeterminación o contradicción entre los expertos sobre la interrelación de estos grupos. Los expertos comentan que después de una década, su eficacia ha disminuido un 10%. Sin embargo, este fracaso principalmente no está asociado a una resistencia propia de *Leishmania sp*, sino a diversos factores como la respuesta inmunológica deficiente del paciente y el uso inadecuado del fármaco. La comprensión entre las industrias farmacéuticas y las Investigaciones en el desarrollo de fármacos proporcionarán un mejor enfoque para preservar los fármacos existentes y sugerir el tratamiento adecuado.

Estos resultados obtenidos de satisfacción de los expertos ante la estrategia terapéutica con la técnica Iadov, fueron reafirmados con las respuestas de los expertos a las preguntas abiertas. Entre las opiniones más frecuentes se destacan las contradicciones de las ciencias de la salud como un proceso de investigación consolidado. Para la estrategia terapéutica sobre fármacos pueden ayudar a la reflexión de los investigadores actuales y servir de guía para el perfeccionamiento de sus estrategias. La investigación puede aportar elementos de comparación con los tratamientos de fármacos para evitar la miltefosina, al analizar el desarrollo en estudios similares.

4. Discusion

La quimioterapia es el eje fundamental para el tratamiento de leishmaniasis. El alto costo, toxicidad, vía de administración, disponibilidad y problemas de resistencia a los fármacos utilizados ha promovido la búsqueda de fármacos alternativos. El reposicionamiento de miltefosina (hexadecilfosocolina) como leishmanicida, ha significado un importante avance en la gestión de la enfermedad. Además, es el último y el único fármaco oral aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad [28]

Debido al notable incremento de resistencias, la OMS promueve el uso de terapias combinadas con el fin de mejorar el costo, evitar la toxicidad, disminuir el tiempo del tratamiento y sobre todo evitar la aparición de resistencias. Dos estudios han sido aprobados para la utilización de miltefosina en terapia combinada. La combinación de miltefosina con anfotericina B liposomal (5mg/kg) ha demostrado una reducción del tiempo de tratamiento, de 28 a 7 días con una eficacia del 98%. La terapia combinada de miltefosina+paromomicina, está indicada como primera línea en regiones que no sean factibles mantener una cadena de frío, especialmente en *L. infantum*. Al parecer miltefosina retrasa la aparición de resistencias a paromomicina, se representa una opción segura y asequible para el tratamiento de LV.

Aunque los reportes de resistencia a miltefosina como tratamiento para leishmaniasis aún son escasos, se prevé que puede aumentar. Se ha demostrado *in vitro*, que al exponer a *Leishmania sp.* a miltefosina repetidamente, la aparición de parásitos resistentes es relativamente rápida. La resistencia está principalmente asociada a una disminución en la internalización del parásito. Ya sea por alguna alteración en LdMT o en la subunidad LdRos3 o en la sobreexpresión de transportadores ABC [29].

Actualmente no existe un marcador de resistencia a miltefosina para aislados clínicos. La investigación de la expresión del transportador LdMt y la subunidad LdRos3 mediante PCR podrían resultar de gran utilidad en el uso adecuado del fármaco, y así, promover la vida útil del mismo al evitar un tratamiento ineficaz en el caso de cepas resistentes [9] [30].

Uno de los obstáculos más serios para la eficacia de los diferentes fármacos leishmanicidas es la permeabilidad selectiva del parásito, en este contexto se ha desarrollado herramientas moleculares para eludir esta resistencia mediante CPPs, debido a su capacidad para transportar diversas moléculas a través del plasma o membranas endosomales de las células diana. Se utilizó el prototipo de CPP Tat(48-60) (GRKKRRQRRRPPQ-amida) en la cepa R40 *L. donovani* resistente a miltefosina. El modelo usó conjugados con un redox escindible (disulfuro) o enlace ble (tioéter) de miltefosina al CPP. Resultó en la superación de la resistencia y eliminación del parásito lo que constituye una prueba potencial de la utilización de CPP como vectores en la quimioterapia antileishmanica. Incluso se ha descrito la utilización de CPP junto con el análogo fluorescente de miltefosina para proporcionar un seguimiento sobre la eficacia de CPP en la conversión de cepas resistentes a sensibles.

El efecto inmunomodulador de miltefosina también puede ser clave para derrotar la resistencia, el fármaco no solo actúa en la eliminación directa del parásito, sino también induce una respuesta Th1, esencial en un primer enfrentamiento del sistema inmunológico del huésped frente a *Leishmania sp.* Esta respuesta podría ser mejorada en combinación con agentes inmunoestimuladores.

5. Conclusion

La miltefosina es actualmente el primer fármaco oral para la leishmaniasis, altamente efectivo y cuya inducción a resistencias es muy baja. Ha sido un claro ejemplo del reposicionamiento de fármacos, una estrategia terapéutica muy común en las enfermedades olvidadas por la baja inversión de las compañías farmacéuticas para dichas enfermedades.

Es un fármaco multidiana, consecuentemente la resistencia se enfoca a la consecución de una concentración intracelular deficiente en el parásito. Dicha acumulación deficiente se debe a dos causas, la principal, la entrada deficiente del fármaco al espacio intracelular del parásito, promovida por baja expresión o mutación inactivante del único transportador del fármaco descrito hasta la fecha, un aminofosfolípido traslocasa con dos subunidades. Con menor significancia, pero importantes en su contribución a la resistencia final, aparecen las bombas de eflujo de la familia ABC, debido a su amplio espectro de sustratos, su sobreexpresión puede ser inducida por otros fármacos, al inducir una cierta resistencia cruzada.

La aplicación de la técnica de IADOV neutrosófico permite que los expertos representen la indeterminación como parte de sus conocimientos y de las evaluaciones complementarias en base a términos lingüísticos que les presentan en el cuestionario. Constituye un instrumento de gran valor para el estudio de la satisfacción - insatisfacción de los expertos a la hora de evaluar las investigaciones de las ciencias de la salud. Sin embargo, un estudio más profundo de la estrategia terapéutica de fármacos correcta permitiría entre las investigaciones en el desarrollo de fármacos y las industrias farmacéuticas una integración entre pares homólogos.

La identificación temprana de la resistencia permitirá evitar tratamientos ineficaces en infecciones causadas por parásitos resistentes, y proceder directamente a otros fármacos o a terapias de combinación, con el consiguiente

ahorro de tiempo y de medios. Dicho diagnóstico temprano se realizaría por secuenciación génica de las subunidades de los transportadores, o de incorporación de análogos fluorescentes de la miltefosina en una biopsia fresca de la lesión. Además, la utilización de terapias de combinación puede preservar la vida útil de la miltefosina.

La utilización de péptidos penetrantes conjugados a miltefosina puede permitir obviar la entrada deficiente del fármaco a través del transportador, ya que el acceso del conjugado se realiza a través de la bicapa fosfolipídica y no a través de transportadores específicos

References

- [1] D. Steverding. (2017) The history of leishmaniasis. *Parasites and Vectors*. 1–10. Available: <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2028-5>
- [2] I. Abadías-Granado, A. Diago, P. A. Cerro, A. M. Palma-Ruiz, & , and Y. Gilaberte. (2021) Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 601–618 Available: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.02.008>
- [3] OPS. (2019) Manual de procedimientos para vigilancia y control de Leishmaniasis. In *Angewandte Chemie International Edition*. 951–952. Available: Organización Panamericana de la salud
- [4] F. Tomiotto-Pellissier *et al.* (2019) Macrophage Polarization in Leishmaniasis: Broadening Horizons. . *Frontiers in Immunology*. 1-12. Available: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02529>
- [5] S. Iborra, J. C. Solana, J. M. Requena, & , and M. Soto. (2018) Vaccine candidates against leishmania under current research. . *Expert Review of Vaccines*. 323-334. Available: <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1459191>
- [6] A. Ponte-Sucre *et al.* (2017) Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 1-24. Available: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006052>
- [7] S. Hendrickx, M. Van den Kerkhof, D. Mabilie, Cos, P., , P. Delputte, L. Maes, & , and G. Caljon. (2017) Combined treatment of miltefosine and paromomycin delays the onset of experimental drug resistance in *Leishmania infantum*. . *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 1-10. Available: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005620>
- [8] A. W. Pountain *et al.* (2019) Genomic instability at the locus of sterol C24-methyltransferase promotes amphotericin B resistance in leishmania parasites. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 1-26. Available: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007052>
- [9] J. R. Luque-Ortega *et al.* (2012) Defeating Leishmania resistance to Miltefosine (hexadecylphosphocholine) by peptide-mediated drug smuggling: A proof of mechanism for trypanosomatid chemotherapy. *Journal of Controlled Release*. 835-842. Available: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.05.023>
- [10] I. I. O. Fernández and J. E. Ricardo, "Atención a la diversidad como premisa de la formación del profesional en comunicación social," *Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores*, 2018.
- [11] G. Á. Gómez, J. V. Moya, and J. E. Ricardo, "Method to measure the formation of pedagogical skills through neutrosophic numbers of unique value," *Revista Asociación Latinoamericana de Ciencias Neutrosóficas. ISSN 2574-1101*, vol. 11, pp. 41-48, 2020.
- [12] G. Á. Gómez, J. V. Moya, J. E. Ricardo, and C. V. Sánchez, "La formación continua de los docentes de la educación superior como sustento del modelo pedagógico," *Revista Conrado*, vol. 17, no. S1, pp. 431-439, 2021.
- [13] M. A. Andino-Herrera, Cuenca-Díaz, H. Paronyan, and V. Murillo. (2019) Use of the neutrosophic IADOV technique to diagnose the real state of citizen participation and social control, exercised by young people in Ecuador. *Neutrosophic Sets and Systems*, 26. 169-173.
- [14] I. A. González, A. J. R. Fernández, and J. E. Ricardo, "Violación del derecho a la salud: caso Albán Comejo Vs Ecuador," *Universidad Y Sociedad*, vol. 13, no. S2, pp. 60-65, 2021.
- [15] M. Y. Leyva Vázquez, J. R. Viteri Moya, J. Estupiñán Ricardo, and R. E. Hernández Cevallos, "Diagnóstico de los retos de la investigación científica postpandemia en el Ecuador," *Dilemas contemporáneos: educación, política y valores*, vol. 9, no. SPE1, 2021.
- [16] A. J. Peñafiel Palacios, J. Estupiñán Ricardo, I. A. Cruz Piza, and M. E. España Herrería, "Phenomenological hermeneutical method and neutrosophic cognitive maps in the causal analysis of transgressions against the homeless," *Neutrosophic sets and systems*, vol. 44, no. 1, p. 18, 2021.
- [17] L. Guerrero Morales, R. W. Proenza Ventura, and A. H. González. (2019) Iadov Neutrosophico para medir la satisfacción de los docentes con la aplicación del Solver de Excel en la programación lineal. . *Neutrosophic Computing and Machine Learning, Vol. 5*. 14-25.
- [18] J. E. Ricardo, J. J. D. Menéndez, and R. L. M. Manzano, "Integración universitaria, reto actual en el siglo XXI," *Revista Conrado*, vol. 16, no. S 1, pp. 51-58, 2020.

- [19] J. E. Ricardo, M. I. M. Villalva, Z. A. O. Padilla, and L. A. C. Hurtado, "Filosofía de la comunicación, complemento necesario en el aprendizaje de las Ciencias Sociales," *Magazine de las Ciencias: Revista de Investigación e Innovación*, vol. 3, no. 2, pp. 39-52, 2018.
- [20] M. D. O. Rodríguez, C. A. M. León, C. D. N. Rivera, C. M. B. R. Cueva, and C. J. E. Ricardo, *HERRAMIENTAS Y BUENAS PRACTICAS DE APOYO A LA ESCRITURA DE TESIS Y ARTICULOS CIENTIFICOS*. Infinite Study, 2019.
- [21] A. S. W. Alfredo-Cacpata, Gil-Betancourt, N. J. Enríquez-Guanga, and K. T. Castillo-Núñez. (2019) Validation of the proof reversal on the inexistence of untimely dismissal by using neutrosophic IADOV technique. *Neutrosophic Sets and Systems*, 26(Special Issue: Social Neutrosophy in Latin America), 45-51.
- [22] M. LEYVA, J. HECHAVARRIA, N. BATISTA, J. A. ALARCON, and O. GOMEZ, "A framework for PEST analysis based on fuzzy decision maps," *Revista espacios*, vol. 39, no. 16, 2018.
- [23] M. Y. Leyva Vázquez and A. Febles Estrada, "MODELO DE AYUDA A LA TOMA DE DECISIONES BASADO EN MAPAS COGNITIVOS DIFUSOS," 2013.
- [24] M. Leyva-Vázquez, F. Smarandache, and J. E. Ricardo, "Artificial intelligence: challenges, perspectives and neutrosophy role.(Master Conference)," *Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valore*, vol. 6, no. Special, 2018.
- [25] O. Mar Cornelio, Y. Zulueta Véliz, M. del Rosario Cruz Felipe, and M. Leyva Vázquez, "Motor de inferencia decisional en sistema informático para la evaluación del desempeño," *Revista Cubana de Ciencias Informáticas*, vol. 9, no. 4, pp. 16-29, 2015.
- [26] J. F. Ramírez Pérez, M. Leyva Vázquez, M. Morejón Valdes, and D. Olivera Fajardo, "Modelo computacional para la recomendación de equipos de trabajo quirúrgico combinando técnicas de inteligencia organizacional," *Revista Cubana de Ciencias Informáticas*, vol. 10, no. 4, pp. 28-42, 2016.
- [27] J. E. Ricardo, M. Y. L. Vázquez, A. J. P. Palacios, and Y. E. A. Ojeda, "Inteligencia artificial y propiedad intelectual," *Universidad y Sociedad*, vol. 13, no. S3, pp. 362-368, 2021.
- [28] M. Rama, N. V. Kumar, enkates. A., and S. Balaji. (2015) A comprehensive review of patented antileishmanial agents. *Pharmaceutical Patent Analyst*. 37-56. Available: <https://doi.org/10.4155/ppa.14.55>
- [29] E. Castanys-Muñoz, J. M. Pérez-Victoria, F. Gamarro, & , and S. Castanys. (2008) Characterization of an ABCG-like transporter from the protozoan parasite Leishmania with a role in drug resistance and transbilayer lipid movement. . . *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 3573-3579. Available: <https://doi.org/10.1128/AAC.00587-08>
- [30] J. R. Luque-Ortega, & Rivas, L. (2007) Miltefosine (hexadecylphosphocholine) inhibits cytochrome c oxidase in Leishmania donovani promastigotes. . *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1327-1332. Available: <https://doi.org/10.1128/AAC.01415-06>

Recibido: Mayo 31, 2022. **Aceptado:** Junio 24, 2022