



INFORMATIVO ⁶ NO.

PLATAFORMA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ENFERMEDAD DE CHAGAS
CHAGAS DISEASE CLINICAL RESEARCH PLATFORM

La necesidad de llegar a un consenso y responder a las cuestiones relacionadas con las lagunas de conocimiento en estudios clínicos, desarrollo y acceso para la Enfermedad de Chagas estimularon una unión de esfuerzos frente a este desafío. En octubre de 2009, año del centenario del descubrimiento de la enfermedad de Chagas, DNDi y sus socios lanzaron oficialmente la Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas (CCRP) durante la 25ª Reunión de Investigación Aplicada en la enfermedad de Chagas y la 13ª Reunión de Investigación Aplicada en Leishmaniasis en Uberaba – Brasil.

Siete años después, la Plataforma de Chagas sigue buscando mecanismos y sinergias que proporcionen nuevos fármacos y herramientas para el tratamiento y diagnóstico de la infección causada por el *Trypanosoma cruzi*. A partir de un espacio flexible, innovador, colaborativo y guiado por las necesidades de los pacientes, la Plataforma sigue apoyando concretamente la I+D al promover reuniones anuales, capacitaciones, estandarización de protocolos, aspectos regulatorios e integración de los principios éticos.

En la actualidad, la Plataforma de Chagas reúne más de 300 personas provenientes de 23 países, tanto endémicos como no-endémicos. Estos individuos son miembros de más de 90 diferentes instituciones, congregando así investigadores, representantes académicos y gubernamentales, organizaciones internacionales, nacionales y asociaciones de pacientes.

Los recientes estudios clínicos sobre la enfermedad de Chagas han demostrado los beneficios del tratamiento en las fases tempranas de la enfermedad. Se resalta también la necesidad de mejorar los regímenes de administración del benznidazol y de desarrollo de biomarcadores. Sin embargo, a pesar de los recientes avances del conocimiento sobre la enfermedad de Chagas, cambios significativos en cuestiones relacionadas a Acceso aún son urgentes: una gran diferencia resiste entre las estimaciones de personas que viven con Chagas y aquellas que realmente son diagnosticadas y tratadas.

Los nuevos conocimientos logrados y la ampliación del número de investigadores e iniciativas destinadas a la lucha contra el Chagas son razones para renovar la confianza y enfatizar la necesidad del trabajo en red. La búsqueda de soluciones colectivas es una parte esencial en la lucha contra la enfermedad de Chagas, sobre esta base la Plataforma de Chagas se consolida y sigue buscando la mejor integración y el intercambio entre sus miembros.

CHAGAS TIENE TRATAMIENTO



Es necesario prestar atención a la cuestión del diagnóstico y tratamiento, actualmente estimados en **menos de 1%** del total de casos.



Todos los pacientes deben recibir tratamiento independiente de la fase de la enfermedad.

LOS RESULTADOS DE LOS ENSAYOS BENEFIT



Necesidad urgente de diagnóstico precoz y tratamiento.



Necesidad de **más estudios y esfuerzos** para desarrollar nuevos compuestos para Chagas.

Necesidad de **asegurar el acceso al tratamiento** de pacientes con **menos de 18 años** de edad, **mujeres en edad fértil y casos agudos.**



Fuente: Organización Mundial de la Salud. BENEFIT Trial: Morillo CA et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. N Engl J Med 2015 Sep 1.

SUMARIO

- 2 EL PANORAMA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN 2016
- 3 FINDECHAGAS: LA IV ASAMBLEA Y NUEVA PRESIDENCIA
PENSAR LA PROBLEMÁTICA DEL CHAGAS EN 4 DIMENSIONES (O MÁS)
- 4 POR EL CONTROL Y EL ACCESO UNIVERSAL AL TRATAMIENTO
- 6 EL VALE DE REVISIÓN PRIORITARIA DEL FDA Y CHAGAS EN EE.UU.: ¿QUÉ PODEMOS APRENDER?
- 8 DESCUBRIMIENTO DE MEDICAMENTOS PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS: ¿UN NUEVO PANORAMA LISTO PARA DAR A CONOCER?
- 9 NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL USO TERAPEUTICO DE BENZNIDAZOL
- 10 NUEVOS ENSAYOS CLÍNICOS CON DIFERENTES POSOLOGÍAS DE BENZNIDAZOL
- 11 EL PANORAMA DE LA VACUNA DE CHAGAS
- 13 ACTUALIZACIONES SOBRE BIOMARCADORES PARA CHAGAS
- 14 EL ENSAYO BENEFIT: UNA LLAMADA DE ALERTA PARA ACELERAR EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO E INVESTIGACIÓN PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS
- 15 TRAENA: TRATAMIENTO CON BENZNIDAZOL EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE CHAGAS CRÓNICA DE BAJO RIESGO - UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO EN FASE 3
- 17 LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LOS ESTADOS UNIDOS
- 18 LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN ITALIA
- 19 LOS AVANCES Y LO QUE TODAVÍA ESTÁ PENDIENTE EN LA LUCHA CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN COLOMBIA
- 20 II CONSENSO BRASILEÑO SOBRE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS 2016
SUBIRSE AL TREN DE LOS ODS
- 22 LA INVESTIGACIÓN OPERATIVA Y DE IMPLEMENTACIÓN PARA EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS
- 23 DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA AL ACCESO

EL PANORAMA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN 2016

SERGIO SOSA ESTANI, INSTITUTO NACIONAL DE PARASITOLOGÍA DR MARIO FATALA CHABEN, MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN, ARGENTINA



Vinchuca encontrada en habitación del municipio de El Espinal, Veracruz, México.

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una de las enfermedades desatendidas que causa una mayor pérdida de años de vida saludable debido a la discapacidad en América Latina. Las estrategias de control deben combinar dos cursos de acción incluyendo la prevención de la transmisión para evitar la aparición de nuevos casos, así como el diagnóstico oportuno y el tratamiento de los individuos afectados con el fin de evitar la evolución clínica de la enfermedad y para permitir que se recupere la salud. Todas las acciones deben ser implementadas tanto como sea posible y con una forma integrada, para maximizar el impacto. La enfermedad de Chagas no se puede erradicar debido a causa de la existencia demostrada de triatomíneos silvestres infectados en contacto permanente con los ciclos domésticos y contribuirá para siempre en la aparición de al menos algunos nuevos casos. Sin embargo, es posible interrumpir la transmisión de *Trypanosoma cruzi* en un gran territorio y eliminar la enfermedad de Chagas como problema de salud pública, con una reducción dramática de la carga de la enfermedad.

En este marco conceptual, la evolución de las acciones de prevención primaria desde inicio de los años '60 tuvo un alto impacto evitando la ocurrencia de nuevos casos en lo que respecta a la interrupción de la transmisión por transfusiones principalmente en las Américas y más recientemente en países de otros continentes, aunque aún es un proceso en curso. La prevención de la vía vectorial ha tenido un impacto dispar en función de la eficiencia de los Programas de Control vectorial según los países. Así es como se identifican países que lograron la certificación de la interrupción en todo su territorio, otros parcialmente y otros sin acciones iniciadas de manera formal. Asimismo en algunos territorios donde la vigilancia entomológica fue interrumpida se ha demostrado la reinstalación de la transmisión por estas vías, indicando que los logros alcanzados deben ser sostenidos a largo plazo con estrategias sustentables. En las áreas donde la vía vectorial-oral es la principal, la región amazónica principalmente, la transmisión tiene un comportamiento de brotes por lo que las medidas de buena manufactura de alimentos y el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno son las medidas fundamentales para interrumpir la transmisión y evitar la mortalidad en fase aguda. El control de la transmisión congénita es algo atendido por pocos Sistemas de Salud, principalmente en países del Cono Sur de América y de reconocimiento más reciente en otros países de América y otros continentes. Esta vía de transmisión es en la actualidad y en muchos lugares la principal vía de generación de nuevos casos de personas infectadas.

Mientras se avanza en las acciones de prevención para evitar la ocurrencia de nuevas infecciones en las personas, aunque como se mencionó en algunos casos aún son insuficientes, en la última década se ha puesto en agenda de salud la necesidad de atender integralmente a las personas ya afectadas. La mayoría de estas, millones, se encuentran en fase crónica de la infección, y también están aquellas personas recientemente infectadas por déficit en las acciones de prevención. Para esto son necesarias aplicar principalmente en el primer nivel de atención las herramientas y estrategias ya disponibles y eficientes, mientras se optimizan a través de la investigación nuevas herramientas y estrategias de atención. Esto hace que debemos transcurrir un camino con políticas simultáneas, una referida al acceso justo a la salud HOY, mientras investigamos HOY para mejorar el acceso MAÑANA.

FINDECHAGAS: LA IV ASAMBLEA Y NUEVA PRESIDENCIA

MARCELA DOBARRO, DNDI AMÉRICA LATINA

Hace 107 años, un 14 de abril, el investigador brasileño Dr. Carlos Chagas anunció el descubrimiento de la enfermedad de Chagas al mundo con la publicación de un artículo en una revista alemana. Por esta razón, la fecha fue elegida por la Federación Internacional de Asociaciones de Personas Afectadas por la Enfermedad de Chagas (FINDECHAGAS) para representar el Día Internacional de la Lucha contra el Chagas desde 2009, cuando la federación fue fundada en Uberaba, Brasil.

La IV Asamblea de Findechagas se realizó entre los días 14 y 16 de abril de 2016, en La Plata, Argentina, con el fin de alinear los objetivos y esfuerzos de las organizaciones de pacientes de la enfermedad de Chagas de varios países endémicos y no endémicos. La propuesta también fue trabajar las cuestiones relacionadas a la gestión y el asociativismo para fortalecer el papel de las asociaciones, así como elegir las nuevas autoridades y miembros de la junta consultiva.

El discurso de apertura contó con la presencia del Programa Nacional de Chagas de Argentina, la Organización Mundial de la Salud, la Fundación Mundo Sano, Médicos sin Fronteras, DNDi y la Coalición Global de Chagas. La Federación inició la programación de la Asamblea con las presentaciones y actualizaciones sobre el último año de trabajo de las asociaciones de



IV Asamblea General Findechagas realizada en Abril de 2016, en la ciudad de La Plata, Argentina.

Argentina, España, Brasil, Colombia, México, Bolivia, Italia, Suiza, Estados Unidos y Australia.

Como resultado de la votación en la Asamblea y de los talleres de los tres días de reunión, la presidencia de FINDECHAGAS fue asumida por ASAPOECHAVAE, asociación de Valencia, España. Para la vicepresidencia fue elegida la asociación de México, AMEPACH, la secretaría fue asumida por ASOCHAGAS, asociación de Colombia, y la tesorería por ASAPECHAVAE, asociación de Murcia, España. Han sido ratificados siete miembros de la junta de asesoramiento e incluidos cinco nuevos miembros de carácter personal y no institucional. Como anfitrión para la Asamblea de 2018 fue elegido México e incluirá en la programación actividades prácticas en el plano de la salud para contribuir en la lucha por el fin de la enfermedad de Chagas en el mundo.

PENSAR LA PROBLEMÁTICA DEL CHAGAS EN 4 DIMENSIONES (O MÁS)

MARIANA SANMARTINO, GRUPO DE DIDÁCTICA DE LAS CIENCIAS (IFLYSIB, CONICET-UNLP), GRUPO ¿DE QUÉ HABLAMOS CUANDO HABLAMOS DE CHAGAS? (CONICET-UNLP-CIIE, ARGENTINA)

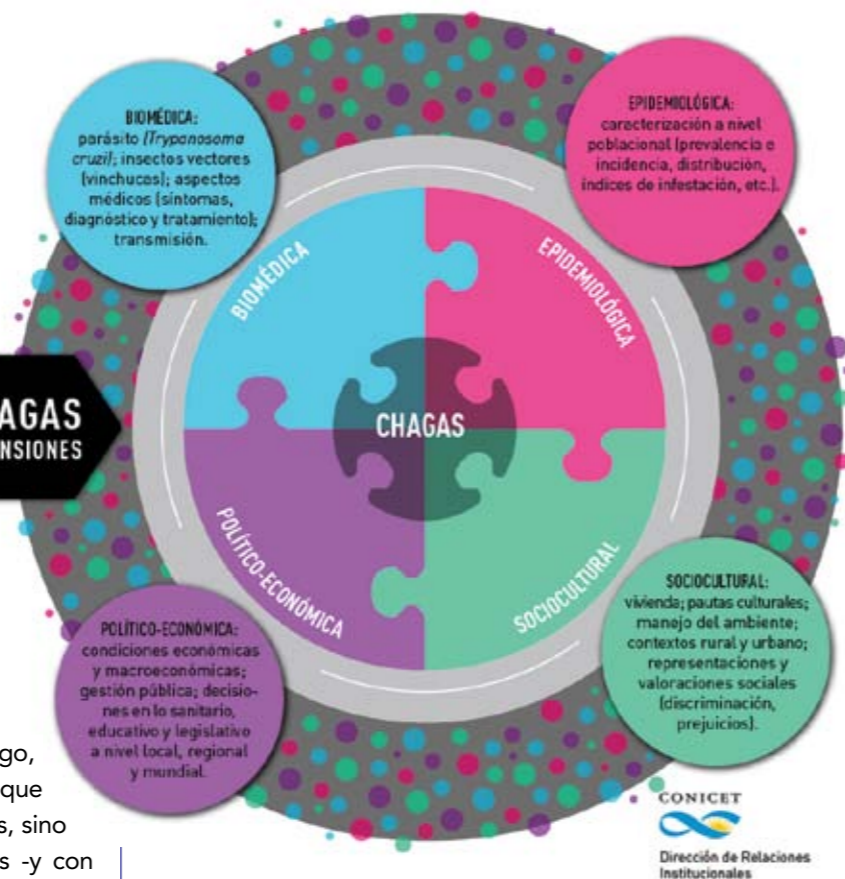
Más allá de los importantes avances que ha habido (y que hay) en el conocimiento y control de la enfermedad de Chagas, la situación en la que nos encontramos a más de 100 años de su "descubrimiento" es preocupante. Las causas y explicaciones son múltiples. Sin embargo, a partir de un humilde intento por buscar nuevas respuestas en este sentido, desde el Grupo ¿De qué hablamos cuando hablamos de Chagas? (CONICET-UNLP-CIIE, Argentina) proponemos como primer paso pensar verdaderamente a esta problemática en toda su complejidad.

Desde nuestro punto de vista, hablar de Chagas implica mucho más que hablar de una enfermedad, implica considerar que los efectos que causa el *Trypanosoma cruzi* en la salud de las personas "afectadas" son una parte importantísima del problema... pero son "solo" una parte. El Chagas es en realidad una problemática compleja de salud socioambiental, en la cual convergen e interactúan componentes de diferente naturaleza. Por este motivo, cualquier intento por abordar este tema requiere la incorporación de miradas que lo contemplen desde sus múltiples dimensiones.

En nuestra lectura del problema (una lectura entre cientos de lecturas posibles), recurrimos a la imagen metafórica del rompecabezas de cuatro piezas (dimensiones) para entender de manera simbólica que solo podremos alcanzar una idea completa del Chagas cuando comprendamos la importancia

REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LAS CUATRO DIMENSIONES DEL CHAGAS.

EL CHAGAS EN 4 DIMENSIONES



de cada una de las piezas que lo conforman. Sin embargo, en este rompecabezas multidimensional, las piezas que lo integran no constituyen compartimentos cerrados, sino que son, a su vez, subsistemas también complejos -y con límites difusos- en interacción permanente y dinámica. De esta manera, reconociendo la cantidad y variedad de aspectos que definen su complejidad, abordamos la problemática del Chagas considerando cuatro dimensiones interdependientes:

- **Biomédica:** abarca los aspectos que van desde la biología del parásito y del insecto transmisor, hasta las cuestiones médicas relacionadas con la manifestación de la enfermedad, su diagnóstico, tratamiento, y las vías de transmisión.
- **Epidemiológica:** incluye los elementos que permiten caracterizar la situación a nivel poblacional (prevalencia, incidencia, distribución, índices de infestación, entre otros parámetros). También contempla las nuevas configuraciones geográficas de la problemática debidas, principalmente, a los crecientes movimientos migratorios.
- **Sociocultural:** comprende aspectos relacionados con las pautas culturales de los diferentes actores involucrados, las particularidades de los contextos rural y urbano, las representaciones, los prejuicios y las valoraciones sociales (discriminación, estigmatización, entre otras).
- **Política:** incluye las cuestiones relacionadas con la gestión y la toma de decisiones en el ámbito sanitario, educativo y legislativo; tanto a nivel local, como regional y mundial. Además abarca la administración pública y privada de recursos económicos. Asimismo, comprende las decisiones que cada uno/a de nosotros/as -desde nuestro/s rol/es particular/es- asumimos al momento de pensar al Chagas desde una determinada perspectiva.

En síntesis, dado que nos encontramos ante un problema generado por múltiples causas y con múltiples consecuencias, resulta fundamental buscar la manera de representarlo, repensarlo, explicarlo y entenderlo desde una concepción integral, superadora de los tradicionales abordajes meramente técnicos y parciales. En este sentido, entender al Chagas como un problema que trasciende fronteras (disciplinarias, geográficas, socioculturales) implica explorar también diversas vías de comunicación con la finalidad de establecer un diálogo permanente y respetuoso entre los diferentes actores involucrados (tanto del ámbito académico como político y, fundamentalmente, aquellos que representan los distintos sectores de la sociedad civil).

Más informaciones:
www.hablamosdechagas.com.ar
www.facebook.com/HablamosDeChagas/

POR EL CONTROL Y EL ACCESO UNIVERSAL AL TRATAMIENTO

ENTREVISTA CON SILVIA MORIANA, COALICIÓN GLOBAL DE CHAGAS

La Coalición Global de la Enfermedad de Chagas fue fundada en 2012 por un grupo de actores clave y hace un llamado para el acceso, innovación,

control de transmisión e incidencia pública y política a través de mayor colaboración entre sus socios. En entrevista, la coordinadora Silvia Moriana presenta la iniciativa, el panorama actual y desafíos para el Chagas.

1. ¿QUÉ BUSCA LA COALICIÓN GLOBAL DE CHAGAS?

La Coalición Global de la enfermedad de Chagas busca “un mundo donde la enfermedad de Chagas se controla y el acceso universal al tratamiento es una realidad”, esa es nuestra visión. Actualmente menos de 1 % de las personas con infección por *T. cruzi* acceden al diagnóstico y tratamiento. Por ello desde la Coalición trabajamos con el objetivo de promover el acceso al diagnóstico y tratamiento de pacientes con la enfermedad de Chagas y acelerar los esfuerzos para estimular la innovación en nuevas herramientas para luchar contra la enfermedad. Recientemente hemos lanzado un documento llamado “Rompiendo el silencio: una oportunidad para los pacientes de Chagas” donde describimos la situación actual de acceso, ilustramos los retos y acciones necesarias para superar las actuales barreras al diagnóstico y tratamiento y compartimos experiencias a través de estudios de caso que han logrado aumentar el número de personas tratadas en sus entornos. Nuestra aspiración es pasar de menos del 1% de afectados tratados hoy, hasta el 100% de recién nacidos diagnosticados y tratados, 100% de los menores de 18 años tratados, y llegar a tratar 10 veces más adultos en el 2020. Pero para ello es necesaria la acción decidida de los líderes políticos y responsables de salud y del personal sanitario, así como la movilización de las personas afectadas por la enfermedad.

2. ¿ENTONCES LA COMUNIDAD MÉDICA ESTÁ DE ACUERDO QUE EL CHAGAS SE TRATA?

Existe suficiente evidencia de que con los medicamentos antiparasitarios actuales se puede tratar la enfermedad de Chagas. Se sabe que estos son efectivos al 100% en recién nacidos, y que su eficacia disminuye a medida que pasa el tiempo desde el momento de la infección, por ello es recomendable tratar cuanto antes. Siempre ha habido consenso en relación al tratamiento de casos agudos y recién nacidos. Sin embargo, no lo había en el pasado respecto a los casos crónicos. Durante los años ochenta predominó la teoría de que en la fase crónica, el parásito no contribuía a generar el daño en los tejidos cardiovasculares o digestivos, sino que éste era provocado por una reacción autoinmune inflamatoria. Según esa teoría, no era necesario eliminar el parásito. Ahora, hay más evidencia científica que demuestra que la persistencia del parásito es crucial para la patogénesis del Chagas crónico. Esto crea un nuevo paradigma, en el cual se reconoce la importancia de eliminar el parásito para prevenir el desarrollo de las complicaciones. Las recomendaciones de la OPS y de la OMS son claras, los casos agudos, crónicos recientes, pediátricos, jóvenes y casos crónicos con reactivación por inmuno-compromiso son indicación absoluta de tratamiento. También recomiendan

el tratamiento en los casos crónicos aunque supeditado a criterio médico. No se recomienda el tratamiento en los casos de cardiopatía chagásica avanzada con insuficiencia cardíaca o megaesófago.

La comunidad de expertos de Chagas no tiene dudas al respecto de las recomendaciones de tratamiento. Sin embargo, este consenso no ha llegado a influenciar suficientemente al conjunto de la comunidad médica. Es preciso realizar un esfuerzo para dar a conocer este consenso fuera de los expertos y llegar a los médicos de familia, pediatras, obstetras, cardiólogos, y otros, muchos de ellos todavía anclados en el anterior paradigma.

3. ¿CUÁLES SON EXACTAMENTE LOS BENEFICIOS MÉDICOS DE LAS TERAPIAS DISPONIBLES?

El beneficio principal del tratamiento antiparasitario – como su nombre indica – es la eliminación del *Trypanosoma cruzi* del cuerpo humano, con el fin de reducir la evolución de la enfermedad (prevenir lesiones) y reducir la mortalidad. En los recién nacidos la eliminación del parásito es eficaz al 100%, eliminando la posibilidad de aparición de lesiones futuras. En la fase crónica la eficacia disminuye, pero sigue habiendo beneficios al reducirse la parasitemia. En los casos crónicos evolucionados que ya han desarrollado lesiones importantes debe ofrecerse tratamiento no etiológico. En el caso de las mujeres en edad fértil al beneficio individual de ser tratada se añade el de prevenir la transmisión congénita. El riesgo congénito de transmisión a un bebé nacido de una madre no tratada etiológicamente antes de quedarse embarazada es 21 veces más alto que en el caso de un bebé nacido de una mujer previamente tratada. (1)

4. ¿QUÉ SOLUCIONES ESTÁN AL ALCANCE DE LAS AUTORIDADES QUE TRABAJAN CON EL CHAGAS?

Existen sin duda soluciones al alcance de las autoridades. Aquí enumeramos las más importantes:

- **Incluir la atención integral a la enfermedad de Chagas** en la oferta de prestación de servicios de salud, en particular la detección, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, y asegurar la derivación de la población afectada detectada en bancos de sangre. Puede ser de utilidad insertar la detección en el marco de programas ya existentes como pueden ser los de control del embarazo, planificación familiar, los de vacunación, y los de detección de otras enfermedades transmisibles.
- **La preparación del personal de salud**, a los que no siempre alcanza el consenso médico con respecto a los tratamientos contra el Chagas y que a menudo carecen de los elementos para hacer frente a la enfermedad.
- **Mejorar los sistemas de información en salud** incluyendo la notificación de la enfermedad de Chagas
- **Mejorar el control de la transmisión congénita** a través del cribado universal de mujeres en riesgo en edad fértil, sostenimiento de los esfuerzos en el control vectorial y del cribado sistemático en bancos de sangre y programas de donación de órganos.

- **Garantizar el abastecimiento de calidad de los medicamentos** e insumos a precios accesibles (registro de medicamentos, previsión de demanda, compra de medicamentos e insumos de acuerdo a las necesidades, y mejora de la cadena de suministro). Y estimular la investigación y desarrollo de nuevas herramientas y medicamentos.

Estas soluciones requieren de una acción decidida de los gobiernos y donantes. Consecuentemente la Coalición Global solicita:

- **El compromiso político de los estados** para desarrollar una estrategia global de lucha contra la enfermedad de Chagas, con especial incidencia en Latinoamérica.
- **La puesta en marcha de programas para acelerar el acceso a diagnóstico y tratamiento.** Incremento del presupuesto dedicado a los programas de Chagas.
- Que todos los que trabajan con la enfermedad de Chagas se sumen a la **"hoja de ruta"** para incrementar el acceso a diagnóstico y tratamiento.

5. EL IMPACTO DEL CHAGAS NO ES SOLO SOCIAL...

El Chagas es la enfermedad parasitaria que más mata en América Latina, siendo la primera enfermedad tropical y la cuarta infecciosa con más carga medida en años de vida perdidos (AVAD, años de vida ajustados por discapacidad. (2) De ahí que el control de la enfermedad y el acceso al tratamiento no solo son recomendables desde una perspectiva de derecho al acceso a la salud y una responsabilidad de salud pública; se añade **también un argumento económico** debido a la carga, nada desdeñable, de la enfermedad a nivel mundial. Un individuo como media puede llegar a tener un costo total, entre gastos en salud y costos por pérdida de productividad, **de 4.660 dólares al año, ascendiendo a un total de 27.684 a lo largo de su vida. (3)**

REFERENCIAS

¹ Carlier Y, Sosa-Estani S, Luquetti AO, Buekens P. Congenital Chagas disease: an update. Memórias do Inst Oswaldo Cruz [Internet]. Fundação Oswaldo Cruz; 2015 May [cited 2015 Dec 31];110(3):363-8. Available from: www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762015000300363&lng=en&nrm=iso&tng=en

² Imaz-Iglesia I, Miguel LG-S, Ayala-Morillas LE, García-Pérez L, González-Enríquez J, Blasco-Hernández T, et al. Economic evaluation of Chagas disease screening in Spain. Acta Trop [Internet]. 2015 Aug [cited 2015 Aug 31];148:77-88. Available from: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X15001102

³ Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: A computational simulation model. Lancet Infect Dis [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;13(4):342-8. Available from: [dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70002-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70002-1)

EL VALE DE REVISIÓN PRIORITARIA (PRV) DE LA FDA Y CHAGAS EN EE.UU.: ¿QUÉ PODEMOS APRENDER?

RACHEL M. COHEN, DNDI NORTEAMÉRICA

En diciembre del año pasado, la comunidad de Chagas despertó con una pesadilla: una compañía liderada por un empresario biotecnólogo inescrupuloso en EE.UU. -conocido por aumentar el precio de una droga antigua extremadamente necesaria para tratar la toxoplasmosis-, anunció su intención de registrar una de las drogas para Chagas, el benznidazol, en la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos.

Eso sonaba como buenas nuevas: el registro de las únicas dos drogas para tratar la enfermedad, el benznidazol y el nifurtimox, es una prioridad urgente en EEUU. Pero, cuando nos profundizamos un poco más en las intenciones de la compañía, conocida como KaloBios, no podíamos creer. En una presentación para los inversores, todavía disponible en línea,¹ KaloBios anunció que pretendía llevar el precio del benznidazol a niveles "similares a de las drogas de hepatitis C", que cuestan cerca de \$100.000 por combinación para cada tratamiento en EE.UU.

Lo que sucedió después es bien conocido. Nuestra comunidad expresó fuertes opiniones acerca de las preocupaciones de que el benznidazol podría alcanzar un precio exorbitante, tornando el acceso a este medicamento aún peor, contrariamente a lo que se anunciaba. Hoy en día, los tratamientos de Chagas están disponibles solamente a través de un protocolo de investigación del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), y el proceso para obtener el acceso a esas drogas puede ser muy prolongado y difícil. Sin embargo, al menos no tienen un precio prohibitivo.

Esas preocupaciones aumentaron cuando descubrimos que la intención de KaloBios era inscribirse para un lucrativo Vale de Revisión Prioritaria de la FDA y, posiblemente, otras designaciones para aumentar su exclusividad de mercado en EE.UU. El polémico empresario biotecnólogo ha sido arrestado debido a cargos de fraude bursátil (no relacionados a KaloBios) y KaloBios se declaró en bancarrota; así, parece que por un tiempo la amenaza desapareció.

En abril de este año, el nuevo liderazgo de KaloBios anunció que ha cambiado su política de precios y que cobrará el precio de coste más una "margen de lucro razonable y transparente" para todas sus drogas, incluso el benznidazol.

Ese parece ser un paso positivo y un desvío claro del camino de KaloBios bajo su liderazgo anterior. Pero, hasta ahora, esas son palabras justas que deberán ser acompañadas

ACUERDO DNDI/MUNDO SANO

En Noviembre de 2013, la iniciativa de Medicamentos para Enfermedades Olvidadas y la Fundación Mundo Sano - ambos miembros fundadores de la Coalición Global de Chagas - aunaron esfuerzos para asegurar el amplio uso de un tratamiento sostenible y asequible para la enfermedad de Chagas, tanto en niños como en adultos. Entre las actividades principales de esta colaboración estratégica se destaca la de responder a la urgente necesidad de desarrollo de una segunda fuente de producción de Benznidazol pediátrico. La Fundación Mundo Sano, liderando un consorcio Argentino de producción de medicamentos, se asoció con ELEA en 2012 para desarrollar y registrar el ABARAX (Benznidazol100 mg y 50 mg). Por su parte, DNDi colaboró con el laboratorio público Brasileiro, LAFEPE, para desarrollar lo que en su momento fue la única formulación pediátrica de Benznidazol (12,5 mg) registrada en Brasil en 2011.

Desde entonces, las dos organizaciones han estado trabajando estrechamente para asegurar un aprovisionamiento predecible y asequible de Benznidazol para niños y adultos a lo largo de Latinoamérica y otros países donde la enfermedad de Chagas está presente y el acceso al Benznidazol (y Nifurtimox) representa aún un desafío, incluyendo EE.UU.

En febrero de 2016, la iniciativa de Medicamentos para Enfermedades Olvidadas y la Fundación Mundo Sano firmaron un acuerdo enfocado en la colaboración técnica para apoyar a Chemo Research en el proceso de sujeción en la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU para obtener la aprobación del registro del Benznidazol tanto para adultos como para niños, con el objetivo de incrementar el acceso al tratamiento para todos los pacientes

de acciones claras. Sin dudas, la presión que la comunidad Chagas ha ejercido sobre KaloBios contribuyó para eso.

Ahora, precisamos regresar y preguntarnos: ¿Qué podemos aprender con eso?

Para comenzar, no ejercemos, como grupo, una presión suficiente sobre los muchos agentes para registrar el benznidazol (y el nifurtimox) en EE.UU., donde viven cerca de 300.000 pacientes de Chagas. Aunque las mayores necesidades se encuentran claramente en Latinoamérica, no podemos ignorar las necesidades de los pacientes que viven en EE.UU. - que todavía enfrentan muchos desafíos para obtener acceso a esa droga fundamental. Pero el registro debe venir acompañado de un compromiso para garantizar el acceso, para evitar un escenario estremecedor como el que se tornó una posibilidad a fines del año pasado.

Fuera de nuestra comunidad, millones de americanos que supieron del PRV por medio del caso de KaloBios descubrieron un programa que es susceptible de abusos. El PRV estuvo en las primeras páginas de los periódicos en EE.UU. y ha generado centenas de millones de dólares para compañías, pero en sus casi nueve años de existencia, él no ha resultado en una mejora del acceso a nuevos tratamientos para enfermedades olvidadas. Ese mecanismo de incentivo fue inicialmente propuesto para incentivar inversiones en investigaciones y desarrollar drogas, diagnósticos y vacunas innovadores, y garantizar que los pacientes en necesidad obtuviesen acceso a esas nuevas tecnologías. Pero hasta ahora, el PRV para las enfermedades olvidadas fracasó en ambos objetivos: de los tres PRVs concedidos por enfermedades olvidadas hasta ahora, dos fueron de

afectados por la enfermedad de Chagas en Estados Unidos. Este acuerdo también establece el compromiso de ambas organizaciones para desarrollar un "plan de acceso" global de largo alcance incluyendo, pero no limitado, a los EE.UU., con obligaciones específicas en torno a la disponibilidad y la asequibilidad de benznidazol.

Los datos generados por los ensayos clínicos patrocinados por DNDi sobre la enfermedad de Chagas en adultos y niños contribuirán al dossier de registro. Estas informaciones proporcionan datos de eficacia y seguridad en poblaciones de las cuales se dispone limitada información, incluyendo pacientes muy jóvenes. En el contexto actual, fue concedida a DNDi una licencia exclusiva con carácter excepcional por un periodo de tiempo limitado: hasta que la FDA apruebe o deniegue el registro de benznidazol, pero por no más de 3 años. Dentro del período de exclusividad, Chemo Research no obstaculizará la transferencia de los datos a terceros, siempre y cuando su uso no sea para fines de registro.

La financiación de este plan de acceso se obtendrá de diversas fuentes. Si Chemo Research/Mundo Sano obtienen el Vale o Bono de Revisión Prioritaria (PRV), el acuerdo DNDi/Mundo Sano establece que al menos 50% de todo financiamiento relacionada con el PRV será dedicado a apoyar los programas sin fines de lucro para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. En caso de que determinadas modificaciones sean introducidas al programa PRV o si Chemo Research/Mundo Sano no obtienen el PRV por cualquier otra razón, se mantienen los compromisos para trabajar con DNDi y otros socios en la definición e implementación de un ambicioso plan de acceso.

tratamientos que ya existían hace mucho tiempo y que no eran nuevos de verdad, y el único tratamiento que era verdaderamente nuevo era extremadamente inasequible e indisponible para los pacientes en necesidad.

Necesitamos de un PRV que verdaderamente incentive la innovación y es importante que las compañías que se benefician de un PRV sean obligadas a desarrollar e implementar una estrategia de acceso. Esa estrategia podría garantizar a los pacientes, gobiernos y proveedores de sistemas de salud que ellos tendrán acceso asequible y apropiado a los productos para los cuales un PRV fue concedido.

DNDi y MSF han unido fuerzas con muchas otras organizaciones de salud pública, salud global e I&D para conducir el Congreso de los EE.UU. a reformar el PRV para acrecentar una "exigencia de novedad" y obligar a los patrocinadores a publicar un "plan de acceso". Hasta que esas lagunas sean llenadas, no hay garantía de que ese mecanismo de incentivo entregará innovaciones biomédicas asequibles y urgentemente necesarias para pacientes de Chagas y de otras enfermedades desatendidas.

REFERENCIAS

¹ www.sec.gov/Archives/edgar/data/1293310/000110465915082792/a15-24519_1ex99d1.htm Accedido en 29 de abril de 2016.

² www.wsj.com/articles/kalobios-touts-transparent-no-gouging-pricing-policy-1460408954 "Kalobios Touts Transparent, No-Gouging Pricing Policy," Wall Street Journal, 11 de abril de 2016. Accedido en 2 de mayo de 2016.

DESCUBRIMIENTO DE MEDICAMENTOS PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS: ¿UN NUEVO PANORAMA LISTO PARA DAR A CONOCER?

ERIC CHATELAIN, DNDI GINEBRA

El panorama de descubrimiento de medicamentos para combatir la enfermedad de Chagas ha cambiado drásticamente durante los últimos años.

De hecho, se han producido importantes avances desde los ensayos clínicos con azoles (Posaconazol y E1224). El desarrollo y el uso de nuevas tecnologías, herramientas o ensayos, un cambio en los procesos de avance de los compuestos, así como una serie de grandes esfuerzos y grupos enfocados en esta enfermedad han surgido. [1] Todo esto debería facilitar la entrega de los compuestos más adecuados para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de Chagas en un futuro próximo.

Cabe mencionar algunos acontecimientos claves:

- El compromiso y la colaboración de diversas instituciones del área, incluyendo compañías farmacéuticas y biotecnológicas (GNF/Novartis, GSK, Anacor), centros de investigación (DDU, Dundee) y PDPs (DNDi), por nombrar algunas.
- El acceso a grandes colecciones o conjuntos específicos de compuestos, y mecanismos que dan acceso a compuestos específicos – tales como el recurso de GSK. [2]
- Nuevos ensayos que permiten la filtración de los mejores compuestos, por ejemplo el ensayo funcional CYP51 para clasificar aquellos compuestos que tienen este mecanismo de acción (el de los azoles) ya que este objetivo ha demostrado ser inadecuado en los ensayos clínicos. [3]
- Desarrollo de nuevos modelos animales (especialmente los que utilizan la tecnología de imágenes de bioluminiscencia y parásitos *T. cruzi* transgénicos) que son capaces de reproducir las condiciones en los ensayos clínicos cuando se compara el benznidazol y el posaconazol, pero también podría arrojar algunos resultados sobre las especificidades de la dinámica de *T. cruzi* en el cuerpo y la existencia de sitios potenciales de reservorio. [4,5]
- Desplazamiento inverso: generación de datos en nuevos

estudios con compuestos que ya han pasado por ensayos clínicos, lo que permite una mejor comprensión de sus propiedades contra la enfermedad.

Conjuntamente, hay un esfuerzo por avanzar hacia un enfoque de mayor colaboración entre las instituciones que trabajan por un objetivo común (un medicamento nuevo y seguro para el tratamiento de los pacientes con la enfermedad de Chagas en la etapa indeterminada de la enfermedad). También los investigadores de diferentes disciplinas están intercambiando experiencias en relación a determinados compuestos con diferentes propiedades. Esto podría facilitar la estandarización y validación de los procesos y ensayos listos para su utilización y permitir que los compuestos puedan mejorarse con más seguridad durante los ensayos de prueba de concepto. Los compuestos con un mecanismo de acción diferente al benznidazol y el nifurtimox (las drogas nitroheterocíclicas actualmente utilizadas) están en proyecto y muestran potencial. Obviamente, el proceso de descubrimiento de medicamentos es prolongado y complejo, pero no hay duda de que nuevos candidatos a medicamentos para la enfermedad de Chagas surgirán en los próximos 2 años.

No obstante, sigue habiendo desafíos y se requieren de esfuerzos adicionales para permitir una mejor comprensión de los indicadores de la eficacia del compuesto y las relaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Por otra parte, las investigaciones deben identificar el momento exacto cuando se empieza a manifestar el potencial mecanismo de acción de los compuestos de interés, ya que esto permitiría pruebas más adecuadas de su potencial, en particular cuando se trata de establecer un régimen de dosificación. Al final del día, sólo la evaluación de nuevos medicamentos candidatos a ensayos clínicos de prueba de concepto nos dirá si estamos en el camino correcto.

REFERENCIAS

¹ Chatelain E. (2015) Chagas drug discovery: towards a new era. *J Biomol Screen* 20(1): 22-35

² Peña I, Pilar Manzano M, Cantizani J, Kessler A, Alonso-Padilla J, Bardera AI, Alvarez E, Colmenarejo G, Cotillo I, Roquero I, de Dios-Anton F, Barroso V, Rodriguez A, Gray DW, Navarro M, Kumar V, Sherstnev A, Drewry DH, Brown JR, Fiandor JM, Julio Martin J. (2015) New compound sets identified from high throughput phenotypic screening against three kinetoplastid parasites: an open resource. *Sci Rep* 5:8771

³ Riley J, Brand S, Voice M, Caballero I, Calvo D, Read KD. (2015) Development of a Fluorescence-based Trypanosoma cruzi CYP51 Inhibition Assay for Effective Compound Triaging in Drug Discovery Programmes for Chagas Disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 9(9):e0004014

⁴ Francisco AF, Lewis MD, Jayawardhana S, Taylor MC, Chatelain E, Kelly JM. (2015) Limited Ability of Posaconazole To Cure both Acute and Chronic Trypanosoma cruzi Infections Revealed by Highly Sensitive In Vivo Imaging. *Antimicrob Agents Chemother.* 59(8):4653-61

⁵ Khare S, Liu X, Stinson M, Rivera I, Groessl T, Tuntland T, Yeh V, Wen B, Molteni V, Glynn R, Supek F. (2015) Antitrypanosomal Treatment with Benznidazole Is Superior to Posaconazole Regimens in Mouse Models of Chagas Disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 59(10): 6385-94

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL USO TERAPEUTICO DE BENZNIDAZOL

FABIANA BARREIRA, BETHANIA BLUM, ISABELA RIBEIRO, DNDI AMÉRICA LATINA

El tratamiento actual para la enfermedad de Chagas tiene importantes limitaciones de seguridad y tolerabilidad y se restringe en realidad a dos fármacos, nifurtimox y benznidazol (BZN). Los esquemas actuales de tratamiento con BZN para adultos presentan dosis altas, duración larga (60 días) y administración con dos tomas diarias.

Este esquema de tratamiento no ha sido aún evaluado de manera sistemática. Las dosis, duración de tratamiento e intervalos de dosificación derivan de pocas series de pacientes de hace décadas con pocas comparaciones entre sí. Los datos de estudios recientemente concluidos sugieren, sin embargo, que existen posibilidades para la optimización de los esquemas de tratamiento de BZN.

Un estudio clínico de fase 2 patrocinado por DNDi, con E1224 y BZN en adultos con EC crónica indeterminada, realizado entre 2011 y 2013 en Bolivia, mostró respuesta parasitológica de todos los pacientes después de 2 semanas de tratamiento con BZN, la cual se sostuvo a los 12 meses después del tratamiento en 81% de los casos. E1224 mostró ser eficaz en la eliminación de parásitos de *T. cruzi* al fin del tratamiento, sin con todo mantener la eliminación del parásito. Los datos de seguridad de BZN muestran una proporción de sujetos (10-20%) que no completan el tratamiento, la mayoría debido a

las reacciones adversas a medicamentos (RAM).

En cuanto al régimen de administración, los estudios de farmacocinética sugieren una sobreexposición en la mayoría de los pacientes, y una posible eficacia con dosis menores. En cuanto a la duración, hay evaluaciones pre-clínicas y un estudio piloto con de regímenes de dosis intermitentes; y diferentes publicaciones acerca de tratamientos por 10 y 30 días... con tasas de curación parasitológicas similares al tratamiento estándar.

Hay así dos enfoques para la optimización del tratamiento de Chagas, utilizando diferentes dosis y duración de tratamiento con BZN en monoterapia, así como combinaciones para mejorar la respuesta al tratamiento y tolerabilidad, así como, potencialmente, para reducir el potencial para el desarrollo de la resistencia.

La terapia de combinación es una modalidad de tratamiento bien conocida en muchas enfermedades. El E1224 es un pro-fármaco del ravuconazol, un antifúngico de amplio espectro, con buen perfil de seguridad. Los datos experimentales sugieren una interacción positiva entre los compuestos de azoles y BZN para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

BENDITA (Benznidazol New Doses Improved Treatment and Associations) es un estudio de prueba de concepto, aleatorizado, doble ciego y de doble simulación para evaluación de nuevos esquemas con disminución de la dosis de BZN en monoterapia y en combinación con E1224.

El estudio se llevará a cabo en tres países (Bolivia, Argentina y España), con 9 centros incluidos en principio. Se incluirá un total de 270 sujetos en el estudio, los cuales serán seguidos hasta los 12 meses después del fin del tratamiento.

El reclutamiento se iniciará durante el segundo semestre de 2016 y el estudio debe encerrar en 2018. El parámetro primario



Pareja de Morelos, México, diagnosticados con Chagas. Mientras él fue tratado con Benznidazol y presenta resultados negativos en exámenes, ella sigue el tratamiento y todavía permanece como un caso indefinido.

de evaluación de la eficacia será la respuesta parasitológica determinada por PCR seriada sostenida hasta los 12 meses de seguimiento. Entre los parámetros de eficacia secundaria se evaluarán la carga parasitaria determinada por PCR en las varias visitas de seguimiento, la probabilidad acumulativa de falla terapéutica hasta los 12 meses, así como la reducción de títulos de serología convencional y no convencional. Evaluaciones de farmacocinética poblacional, así como evaluación de la relación de farmacocinética-farmacodinámica serán realizadas. Para la seguridad, serán evaluadas incidencia y severidad de los eventos adversos.

REFERENCIAS

¹ Drugs for Neglected Disease initiative. Phase 2 Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Safety and Efficacy Study to Evaluate Three Oral E1224 Dosing Regimens and Benznidazole for the Treatment of Adult Patients with Chronic Indeterminate Chagas Disease. Clinical Study Report. No prelo 2014.

² Soy D, Aldasoro E, Guerrero L, Posada E, Serret N, Mejía T, Urbina JA, Gascón J. Population pharmacokinetics of benznidazole in adult patients with chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Jun;59(6):3342-9.

³ Drugs for Neglected Disease initiative. Population Pharmacokinetics of Benznidazole in Children with Chagas' Disease. Clinical Study Report. No prelo 2014.

⁴ Bustamante JM, Craft JM, Crowe BD, Ketchie SA, Tarleton RL. New, Combined, and Reduced Dosing Treatment Protocols Cure Trypanosomacruzi Infection in Mice. *J Infect Dis*. 2013 Sep;6.

⁵ Alvarez MG, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Viotti R. Seronegative conversion after incomplete benznidazole treatment in chronic Chagas disease *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 2012;106:636-8.

⁶ Richle R. Chemotherapy of experimental acute Chagas disease in mice: beneficial effects of Ro 7-1051 on parasitaemia and tissue parasitism. *Progres Med* 1973;101:282.

⁷ Barclay CA, Cerisola JA, Lugones H, Ledesma O, Lopez Silva J, Mouzo G. Aspectos farmacológicos y resultados terapéuticos del benznidazol en el tratamiento de la infección chagásica. *PrensMedArg* 1978;65:239-44.

NUEVOS ENSAYOS CLÍNICOS CON DIFERENTES POSOLOGÍAS DE BENZNIDAZOL

ISRAEL MOLINA, UNIVERSITY HOSPITAL VALL D'HEBRON, PROSICS

La necesidad por adquirir nuevos conocimientos relativos a la enfermedad de Chagas ha puesto a la comunidad científica a trabajar. En los últimos años se han concentrado numerosos estudios y ensayos clínicos que están generando evidencia científica a un ritmo quizás demasiado rápido para poder digerirla. Dentro de este escenario se han evaluado nuevos y viejos medicamentos para buscar una alternativa a los antiguos

compuestos nitroheterocíclicos como son el benznidazol y el nifurtimox. Infelizmente, ninguno de los compuestos evaluados hasta el momento ha conseguido superar en eficacia al benznidazol. (1) Se suma a este hecho la dificultad añadida que van a tener los nuevos estudios para demostrar una mejor eficacia, ya que las herramientas actuales utilizadas para medir la actividad tripanocida han arrojado sorprendentes resultados que van ser difíciles de superar. Por lo tanto, parece que en los próximos años el arsenal terapéutico que podremos ofrecer a nuestros pacientes será básicamente el mismo que hace 40 años.

Siendo conscientes de toda esta situación se plantea la necesidad de comprender mejor tanto las indicaciones de tratar a los pacientes, así como su posología. Recientes estudios basados en farmacocinética poblacional sugieren que posiblemente con las pautas actuales de benznidazol estarían sobredosificadas. (2,3) Por otro lado, y de manera complementaria experimentos animales sugieren que pautas de tratamiento más cortas son equiparables al estándar. (4)

Aunque en la práctica clínica este supuesto nunca se ha llegado a evaluar, Viotti et al analizaron las tasas de curación (seroconversión) de pacientes que, habiendo iniciado el tratamiento, tuvieron que abandonarlo por la presencia de efectos secundarios. (5) Ochenta y un pacientes adultos con enfermedad de Chagas fueron seguidos después de haber recibido un tratamiento con benznidazol de manera incompleta durante una mediana de 10 días. El veinte por ciento de estos pacientes (16/81) cumplieron con los criterios de curación.

Curiosamente, a pesar de la poca evidencia existente, podemos encontrar datos contradictorios. Recientes ensayos in vitro que cuantifican el tiempo necesario hasta eliminar los parásitos (time-to-kill assays), demuestran que los compuestos nitroheterocíclicos, como el benznidazol, son dosis dependiente. (6) Por otro lado, analizando los datos obtenidos en los diferentes modelos animales que evalúan la eficacia de benznidazole, se puede observar que tanto la dosis como la exposición del medicamento están directamente relacionados con la eficacia del medicamento.

Finalmente, un hecho que pocas veces se ha tenido en cuenta es el posible "efecto país". La mayoría de ensayos clínicos que evalúan la eficacia de benznidazol contra la enfermedad de Chagas han sido realizados o en Argentina o en Brasil. Las escasas experiencias realizadas en otras regiones geográficas arrojan datos de eficacia totalmente diferentes, desde un 87% de seroconversión en zonas de Centroamérica hasta un 5% o 0% en regiones de Bolivia. (7) Por tanto, la región geográfica posiblemente ponga de manifiesto un espectro de la enfermedad totalmente diferente en el continente americano que no sólo traduce un espectro clínico variado sino una posible susceptibilidad diferente al tratamiento con benznidazole. (8)

Por lo tanto, ya que existe evidencia tanto de la sobredosificación de las dosis diarias actuales, como de que la exposición del medicamento estaría claramente relacionada con la eficacia, parecía razonable evaluar diferentes esquemas terapéuticos teniendo en

cuenta esas premisas: disminuyendo la dosis total del medicamento (reducción de dosis diaria manteniendo el periodo de tratamiento, como manteniendo la dosis diaria pero reduciendo el número de días de tratamiento) como manteniendo la exposición a expensas de reducir la dosis diaria.

Existen actualmente al menos dos iniciativas que van a evaluar estos supuestos, el estudio BENDITA de DNDi y el del consorcio del proyecto BERENICE. Dentro del espíritu de cooperación científica existente en la Plataforma de Investigación contra la Enfermedad de Chagas, ambas iniciativas han acordado compartir los protocolos de sus respectivos ensayos con la finalidad de que los estudios no sean redundantes y supongan sumar esfuerzos para multiplicar su impacto, buscando en todo momento la complementariedad, así como garantizar la sistematización y estandarización de la evaluación de la respuesta terapéutica y otros componentes de los estudios en cuestión. Adicionalmente, DNDi y el consorcio consideran unir esfuerzos para la implementación del estudio BERENICE, con actividades de preparación en los lugares de realización así como establecer medidas de control de calidad.

REFERENCIAS

¹ Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. 15 de maio de 2014;370(20):1899-908.

² Soy D, Aldasoro E, Guerrero L, Posada E, Serret N, Mejía T, et al. Population pharmacokinetics of benznidazole in adult patients with chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother*. junho de 2015;59(6):3342-9.

³ Altchek J, Moscatelli G, Mastrantonio G, Moroni S, Giglio N, Marson ME, et al. Population pharmacokinetic study of benznidazole in pediatric Chagas disease suggests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults. *PLoS Negl Trop Dis*. maio de 2014;8(5):e2907.

⁴ Francisco AF, Lewis MD, Jayawardhana S, Taylor MC, Chatelain E, Kelly JM. Limited Ability of Posaconazole To Cure both Acute and Chronic Trypanosoma cruzi Infections Revealed by Highly Sensitive In Vivo Imaging. *Antimicrob Agents Chemother*. agosto de 2015;59(8):4653-61.

⁵ Alvarez MG, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Viotti R. Seronegative conversion after incomplete benznidazole treatment in chronic Chagas disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. outubro de 2012;106(10):636-8.

⁶ Moraes CB, Giardini MA, Kim H, Franco CH, Araujo-Junior AM, Schenkman S, et al. Nitroheterocyclic compounds are more efficacious than CYP51 inhibitors against Trypanosoma cruzi: implications for Chagas disease drug discovery and development. *Sci Rep*. 2014;4:4703.

⁷ Yun O, Lima MA, Ellman T, Chambi W, Castillo S, Flevaud L, et al. Feasibility, drug safety, and effectiveness of etiological treatment programs for Chagas disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-year experience of Médecins Sans Frontières. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(7):e488.

⁸ Zingales B, Miles MA, Campbell DA, Tibayrenc M, Macedo AM, Teixeira MMG, et al. The revised Trypanosoma cruzi subspecific nomenclature: rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. março de 2012;12(2):240-53.

EL PANORAMA DE LA VACUNA DE CHAGAS

KATHRYN M. JONES, NATIONAL SCHOOL OF TROPICAL MEDICINE, BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, DEPARTMENTS OF PEDIATRICS, BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, SABIN VACCINE INSTITUTE AND TEXAS, CHILDREN'S HOSPITAL CENTER FOR VACCINE DEVELOPMENT

La enfermedad de Chagas afecta cerca de 10 millones de personas alrededor del mundo [1, 2] y es la principal causa de enfermedad cardíaca dilatada no-ischémica en Latinoamérica[3]. El tratamiento de drogas con benznidazol o nifurtimox son altamente eficaces en casos de infección aguda, pero tienen significativos efectos colaterales, eficacia limitada más allá de la fase aguda y no pueden revertir enfermedades cardíacas existentes o evitar la muerte cardíaca. [4-7]. El tratamiento de la Miocardiopatía Chagásica Crónica durante toda una vida es costoso, así nuevas opciones de tratamiento, tales como las vacunas, son necesarias urgentemente [8, 9].

La persistencia del parásito es el principal motivador de la patología cardíaca [10] y las respuestas de antígenos específicos CD8+citotóxico e IFN γ se correlacionan con resultados clínicos más favorables [11]. Tanto las vacunas preventivas como las terapéuticas son propuestas para controlar las cargas parásitas por inducir una respuesta inmune apropiada. Al paso que la vacunación preventiva puede prevenir infecciones agudas y tener un buen costo beneficio [8], el consenso general es que el desarrollo de nuevas terapias anti-parásitos para aumentar el tratamiento de drogas actual es la mayor prioridad. La vacuna terapéutica que aumenta la inmunidad específica de la Trypanosoma cruzi puede ser usada sola o en combinación con la quimioterapia existente, y ambas pueden tener un buen costo beneficio y ser económicas [9].

El Panorama de la Vacuna de Chagas y el éxito del progreso de candidatos adecuados por medio del desarrollo del producto son muy complejos, pero los principales descubrimientos de los últimos 100 años de investigación definieron más claramente un camino en dirección hasta una vacuna con licencia. Estudios tempranos enseñaron que la inoculación con parásitos avirulentos brindaran una protección significativa en modelos animales, indicando que antígenos protectores pueden ser separados de factores de virulencia [12, 13]. Posteriores esfuerzos de vacunas identificaron muchos antígenos candidatos que reducen las cargas parásitas y aumentan la supervivencia en modelos animales experimentales. Esos incluyen la trans-sialidase [14-16], las proteínas de superficie [17, 18], las proteínas flagelares [19-20] y las proteínas de superficie asociadas con la mucina [21]. Construcciones de vacunas monovalentes y multivalentes testeadas en ratones de modelo fueron hechas con vacunas de ADN plasmídico

[14, 15,22-26], vectores virales [27, 28] y proteínas recombinantes combinadas con adyuvantes que estimulan el TH1 [16, 29, 30], resultando en mayor supervivencia y en la reducción de cargas de los parásitos tisulares y de las patologías cardíacas. Los estudios en perros enseñan que la vacunación reduce los trastornos de conducción cardíaca de modo concomitante [22-24, 31-33]. Los perros de modelo dan evidencia de que es posible utilizar una vacuna para prevenir o retardar el progreso de las enfermedades cardíacas, lo que podría ser utilizado en combinación con la quimioterapia actual para llenar los huecos de eficacia y tolerancia [9].

Estudios preclínicos que utilizaron adyuvantes y sistemas de entrega que ya pasaron por test seguros en humanos llevaron las vacunas candidatas aún más allá en el camino para recibir su licencia. Ejemplos de eso incluyen una vacuna terapéutica hecha con proteína Tc24 recombinante y CpG encapsulados en nanopartículas poli (lático-co-glicólico) (PLGA) aprobadas, que reducen las cargas parásitas cardíacas en ratones con infección aguda [30], y una vacuna profiláctica hecha con una proteína trans-sialidase mutante glicosilada combinada con el complejo inmune ISCOMATRIX, que obtuvieron respuestas inmunes robustas del antígeno específico CD8+ IFN γ y una reducción de las cargas parásitas en ratones con infecciones agudas y crónicas [16]. Con la identificación de diversos antígenos protectores, adyuvantes y sistemas de entrega seguros, además de la evidencia de que la vacunación terapéutica reduce las cargas parásitas y las patologías cardíacas significativamente, una vacuna humana terapéutica con licencia pronto se tornará una realidad.

REFERENCIAS

¹ Stanaway, J.D. y G. Roth, The burden of Chagas disease: estimates and challenges. *Glob Heart*, 2015. 10(3): p. 139-44.

² Global Burden of Disease Study, C., Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015. 386(9995): p. 743-800.

³ Bocchi, E.A., Heart failure in South America. *Curr Cardiol Rev*, 2013. 9(2): p. 147-56.

⁴ Dumonteil, E., et al., Accelerating the development of a therapeutic vaccine for human Chagas disease: rationale and prospects. *Expert Vaccines*, 2012. 11(9): p. 1043-55.

⁵ Quijano-Hernandez, I. y E. Dumonteil, Advances and challenges towards a vaccine against Chagas disease. *Hum Vaccin*, 2011. 7(11): p. 1184-91.

⁶ Molina, I., et al., Toxic Profile of Benznidazole in Patients with Chronic Chagas Disease: Risk Factors and Comparison of the Product from Two Different Manufacturers. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015. 59(10): p. 6125-31.

⁷ Morillo, C.A., et al., Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2015. 373(14): p. 1295-306.

⁸ Lee, B.Y., et al., The potential economic value of a Trypanosoma cruzi (Chagas disease) vaccine in Latin America. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010. 4(12): p. e916.

⁹ Lee, B.Y., et al., Modeling the economic value of a Chagas' disease therapeutic vaccine. *Hum Vaccin Immunother*, 2012. 8(9): p. 1293-301.

¹⁰ Marin-Neto, J.A., et al., Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*, 2007. 115(9): p. 1109-23.

¹¹ Laucella, S.A., et al., Frequency of interferon- gamma -producing T cells specific for Trypanosoma cruzi inversely correlates with disease severity in chronic human Chagas disease. *J Infect Dis*, 2004. 189(5): p. 909-18.

¹² Rodriguez-Morales, O., et al., Experimental Vaccines against Chagas Disease: A Journey through History. *J Immunol Res*, 2015. 2015: p. 489758.

¹³ Menezes, H., Protective effect of an avirulent (cultivated) strain of Trypanosoma cruzi against experimental infection in mice. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 1968. 10(1): p. 1-4.

¹⁴ Limon-Flores, A.Y., et al., Effect of a combination DNA vaccine for the prevention and therapy of Trypanosoma cruzi infection in mice: role of CD4+ and CD8+ T cells. *Vaccine*, 2010. 28(46): p. 7414-9.

¹⁵ Dumonteil, E., et al., Immunotherapy of Trypanosoma cruzi Infection with DNA Vaccines in Mice. *Infect Immun*, 2003. 72(1): p. 46-53.

¹⁶ Bontempi, I.A., et al., Efficacy of a trans-sialidase-ISCOMATRIX subunit vaccine candidate to protect against experimental Chagas disease. *Vaccine*, 2015. 33(10): p. 1274-83.

¹⁷ Pereira, I.R., et al., A human type 5 adenovirus-based Trypanosoma cruzi therapeutic vaccine re-programs immune response and reverses chronic cardiomyopathy. *PLoS Pathog*, 2015. 11(1): p. e1004594.

¹⁸ Bhatia, V. y N.J. Garg, Previously unrecognized vaccine candidates control Trypanosoma cruzi infection and immunopathology in mice. *Clin Vaccine Immunol*, 2008. 15(8): p. 1158-64.

¹⁹ Miller, M.J., R.A. Wrightsman y J.E. Manning, Trypanosoma cruzi: protective immunity in mice immunized with paraflagellar rod proteins is associated with a T-helper type 1 response. *Exp Parasitol*, 1996. 84(2): p. 156-67.

²⁰ Taibi, A., A.G. Espinoza y A. Ouaiissi, Trypanosoma cruzi: analysis of cellular and humoral response against a protective recombinant antigen during experimental Chagas' disease. *Immunol Lett*, 1995. 48(3): p. 193-200.

²¹ Serna, C., et al., A synthetic peptide from Trypanosoma cruzi mucin-like associated surface protein as candidate for a vaccine against Chagas disease. *Vaccine*, 2014.

²² Quijano-Hernandez, I.A., et al., Therapeutic DNA vaccine against Trypanosoma cruzi infection in dogs. *Ann N Y Acad Sci*, 2008. 1149: p. 343-6.

²³ Aparicio-Burgos, J.E., et al., Testing the efficacy of a multi-component DNA-prime/DNA-boost vaccine against Trypanosoma cruzi infection in dogs. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011. 5(5): p. e1050.

²⁴ Aparicio-Burgos, J.E., et al., Immune protection against Trypanosoma cruzi induced by TcVac4 in a canine model. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015. 9(4): p. e0003625.

²⁵ Gupta, S. y N.J. Garg, TcVac3 Induced Control of Trypanosoma cruzi Infection and Chronic Myocarditis in Mice. *PLoS One*, 2013. 8(3): p. e59434.

²⁶ Gupta, S. y N.J. Garg, Delivery of antigenic candidates by a DNA/MVA heterologous approach elicits effector CD8(+)T cell mediated immunity against Trypanosoma cruzi. *Vaccine*, 2012. 30(50): p. 7179-86.

²⁷ Nogueira, R.T., et al., Recombinant yellow fever viruses elicit CD8+ T cell responses and protective immunity against Trypanosoma cruzi. *PLoS One*, 2013. 8(3): p. e59347.

²⁸ Farrow, A.L., et al., Immunization with Hexon Modified Adenoviral Vectors Integrated with gp83 Epitope Provides Protection against Trypanosoma cruzi Infection. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014. 8(8): p. e3089.

²⁹ Martinez-Campos, V., et al., Expression, purification, immunogenicity, and protective efficacy of a recombinant Tc24 antigen as a vaccine against Trypanosoma cruzi infection in mice. *Vaccine*, 2015. 33(36): p. 4505-12.

³⁰ Barry, M.A., et al., A therapeutic nanoparticle vaccine against Trypanosoma cruzi in a BALB/c mouse model of Chagas disease. *Hum*

Vaccin Immunother, 2016: p. 0.

³¹ Quijano-Hernandez, I.A., et al., Preventive and therapeutic DNA vaccination partially protect dogs against an infectious challenge with Trypanosoma cruzi. *Vaccine*, 2013. 31(18): p. 2246-52.

³² Rodriguez-Morales, O., et al., Effect of the plasmid-DNA vaccination on macroscopic and microscopic damage caused by the experimental chronic Trypanosoma cruzi infection in the canine model. *Biomed Res Int*, 2013. 2013: p. 826570.

³³ Rodriguez-Morales, O., et al., Plasmid DNA immunization with Trypanosoma cruzi genes induces cardiac and clinical protection against Chagas disease in the canine model. *Vet Res*, 2012. 43(1): p. 79.

ACTUALIZACIONES SOBRE BIOMARCADORES PARA CHAGAS

JOAQUIM GASCON BRUSTENGA, INSITUTO DE SALUD GLOBAL BARCELONA - ISGLOBAL

La falta de biomarcadores tempranos de eficacia terapéutica es una de las limitaciones más importantes que existe en la enfermedad de Chagas crónica. El impacto es tanto a nivel de la asistencia clínica a los pacientes afectados tratados con fármacos antiparasitarios, como en los ensayos clínicos en los que se evalúan nuevos fármacos o combinaciones de fármacos. La enfermedad de Chagas crónica tiene unas características que hacen difícil este tipo de investigación: Los síntomas clínicos no son de mucha utilidad, debido al desarrollo lento y progresivo de la enfermedad. Además muchas lesiones orgánicas, una vez establecidas, no son reversibles por el tratamiento antiparasitario. Con las herramientas actuales, el hecho de que T.cruzi afecte todo tipo de tejidos imposibilita saber si después de un tratamiento, se ha podido erradicar el parásito.

Por ello, el hallazgo y confirmación de biomarcadores surrogados de persistencia o erradicación del parásito, representaría uno de los avances más importantes en la enfermedad de Chagas. En una publicación reciente (1), se hacía una revisión sistemática de aquellos potenciales biomarcadores que habían sido evaluados en estudios con pacientes con enfermedad de Chagas crónica y se desarrollaron los criterios ideales y aceptables que debieran tener los futuros biomarcadores.

De todos los potenciales biomarcadores propuestos desde hace años, solo unos pocos han sido evaluados de forma apropiada. Se detectaron dos conjuntos de proteínas recombinantes que pueden ser útiles como biomarcadores y que continúan investigándose. (2,3) Se han investigado marcadores que descansan en cambios producidos en la interacción hospedador-parásito. Destacan el receptor muscarínico del antígeno M2 aunque ha sido evaluado solo en menores de 18 años y otros biomarcadores como la

ApoA1, fibronectina, F1+2 y ETP, de los que recientemente han sido publicados resultados alentadores. (4-6) La detección de ácido nucleico del parásito a través de la PCR es la que de momento, ofrece mejor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la infección, ha sido evaluada extensamente a nivel internacional y es usada en los ensayos clínicos con nuevos fármacos. Permite detectar fallo terapéutico con certeza, pero no permite asegurar erradicación del parásito.

Debido a las características de la infección por T.cruzi, será difícil hallar un biomarcador que sea útil por si solo para evaluar la eficacia terapéutica de los fármacos antiparasitarios. El futuro se vislumbra con un panel de biomarcadores, cada uno de ellos detectando una faceta distinta del parásito o de la interacción hospedero-parásito. Se necesitan ensayos clínicos dirigidos a la evaluación conjunta de estos potenciales biomarcadores y el descubrimiento de nuevas moléculas que aporten nuevas posibilidades.

REFERENCIAS

¹ Pinazo MJ, Thomas MC, Bua J, Perrone A, Schijman AG, Viotti RJ, Ramsey JM, Ribeiro I, Sosa-Estani S, López MC, Gascon J. Biological markers for evaluating therapeutic efficacy in Chagas disease, a systematic review. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 2014; 12(4), 479–496

² Cooley G, Etheridge RD, Boehlke C, Bundy B, Weatherly DB, Minning T, Haney M, Postan M, Laucella S, Tarleton RL. High throughput selection of effective serodiagnostics for Trypanosoma cruzi infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008 Oct 8;2(10):e316

³ Fernández-Villegas A, Pinazo MJ, Marañón C, Thomas MC, Posada E, Carrilero B, Segovia M, Gascon J, López MC. Short-term follow-up of chagasic patients after benznidazole treatment using multiple serological markers. *BMC Infect Dis*. 2011 Jul 31;11:206

⁴ Cutrullis RA, Moscatelli GF, Moroni S, Volta BJ, Cardoni RL, Altchek JM, Corral RS, Freilij HL, Petray PB. Benznidazole therapy modulates interferon- γ and M2 muscarinic receptor autoantibody responses in Trypanosoma cruzi-infected children. *PLoS One*. 2011;6(10):e27133

⁵ Pinazo MJ, Posada Ede J, Izquierdo L, Tassies D, Marques AF, de Lazzari E, Aldasoro E, Muñoz J, Abras A, Tebar S, Gallego M, de Almeida IC, Reverter JC, Gascon J. Altered Hypercoagulability Factors in Patients with Chronic Chagas Disease: Potential Biomarkers of Therapeutic Response. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Jan 4;10(1):e0004269

⁶ Santamaria C, Chatelain E, Jackson Y, Miao Q, Ward BJ, Chappuis F, Ndao M. Serum biomarkers predictive of cure in Chagas disease patients after nifurtimox treatment. *BMC Infect Dis*. 2014 Jun 3;14:302

EL PANORAMA PARA DESARROLLO DE BIOMARCADORES:

- Dos conjuntos de proteínas recombinantes.
- Marcadores que descansan en cambios producidos en la interacción hospedador-parásito.
- Receptor muscarínico del antígeno M2.
- Detección de ácido nucleico del parásito a través de la PCR.

EL ENSAYO BENEFIT: UNA LLAMADA DE ALERTA PARA ACELERAR EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO E INVESTIGACIÓN PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

COALICIÓN GLOBAL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS



Una familia de Cochabamba, Bolivia, descubrió que estaban todos infectados con Chagas después que el padre falleció de un ataque al corazón.

SIN UN TRATAMIENTO MÁS EFICAZ, MÁS DE 200.000 PERSONAS CON CHAGAS CRÓNICO MORIRÁN POR COMPLICACIONES CARDIACAS EN LOS PRÓXIMOS CINCO AÑOS.

BENEFIT (“Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis”), un ensayo internacional, multi-céntrico, doble ciego y controlado con placebo, inició hace más de 10 años con el objetivo de determinar si las 1,2 millones de personas con complicaciones

cardiacas por Chagas crónico podrían beneficiarse del tratamiento con benznidazol. La respuesta parece ser “no”, según un artículo publicado por la Coalición Global de Chagas en la revista Plos NTDs, pero lo que el estudio indica básicamente es la clara necesidad de empezar el

tratamiento en las fases tempranas de la enfermedad.

El estudio no demostró un incremento del beneficio del tratamiento en las complicaciones cardíacas, subrayando la necesidad de revisar las estrategias actuales para la quimioterapia antiparasitaria en pacientes con cardiopatía chagásica ya establecida. Además, 17-18% de los pacientes tanto del grupo tratado como del grupo placebo murieron en un periodo de cinco años, lo cual significa que unas 200.000 pacientes morirán de cardiomiopatía en los próximos cinco años. Esta cifra es comparable al número de mujeres en los EEUU que morirán de cáncer de mama en el mismo periodo. Sin embargo, a diferencia del cáncer de mama, hay poco apoyo para la investigación y desarrollo en torno a la enfermedad de Chagas.

A pesar de los resultados negativos, el ensayo BENEFIT identifica varios temas que requieren de investigación urgente, como el mejor régimen para el benznidazol, el desarrollo de biomarcadores para predecir el desenlace clínico, y el papel de otras infecciones o enfermedades no transmisibles en el tratamiento de pacientes con infección crónica por *Trypanosoma cruzi*. Así mismo, presenta nuevas oportunidades para evaluar la próxima generación de formulaciones y fármacos actualmente en desarrollo.

“La nueva información proporcionada por el ensayo BENEFIT resalta la urgencia en desarrollar mejores tratamientos para las millones de personas que viven actualmente con la enfermedad” declara el Profesor Peter Hotez, autor del artículo y Director de la Escuela Nacional de Medicina Tropical del Baylor College of Medicine. “Necesitamos urgentemente redoblar los esfuerzos para detectar y tratar a los jóvenes que aún están en las fases tempranas de la enfermedad, pero lo que finalmente necesitamos es mejores tratamientos” enfatizan los autores del artículo.

ALGUNAS CIFRAS PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS:

- 5,7 - 9,4 millones de personas viven con la enfermedad de Chagas
- Menos de 1% de ellas tiene acceso a diagnóstico y tratamiento
- Más del 50% de personas infectadas viven en los países más ricos de América Latina (Argentina, Brasil y México)
- Cientos de miles de personas infectadas viven en EEUU y Europa, donde la transmisión del parásito ocurre a través de donaciones de sangre y órganos, y de madre a hijo

Mayor información: www.coalicionchagas.org/es/

TRAENA: TRATAMIENTO CON BENZNIDAZOL EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE CHAGAS CRÓNICA DE BAJO RIESGO - UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO EN FASE 3

ADELINA R. RIARTE¹, NILDA G. PRADO¹, ANA MARÍA DE RISSIO¹, ELSA B. VELÁZQUEZ¹, JUAN CARLOS RAMÍREZ², YOLANDA HERNÁNDEZ VÁZQUEZ¹, GONZALO TOMÁS¹, STELLA MARIS LÓPEZ¹, MARISA FERNÁNDEZ¹, MIRIAM MARTÍN GARCÍA³, MÓNICA I. ESTEVA¹, ANGEL J. SINAGRA¹, CONCEPCIÓN A. LUNA¹, LUCÍA HERNÁNDEZ⁴, MARTA QUAGLINO⁴, ALEJANDRO G. SCHIJMAN², ANDRÉS M. RUIZ¹.

¹ INP FATALA CHABEN-ANLIS MALBRAN. ² INGEBI CONICET.

³ PROGRAMA NACIONAL DE CHAGAS. ⁴ UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO, SANTA FE, ARGENTINA

INTRODUCCIÓN.

La situación actual del tratamiento en la enfermedad de Chagas (ECh) crónica se fue modificando gradualmente en los últimos 20 años. En los 90's dos ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) en niños y un estudio observacional en adultos demostraron efecto parasitocida por acción del benznidazol (BZN). Con ese marco, TRAENA, el primer ECA que se realizó en pacientes adultos con ECh crónica, se inicia en 1999 con el objeto de evaluar si el BZN (@ Radanil Lab. Roche) a la dosis de 5mg/kg/d durante 60 días era capaz de inhibir la progresión clínica de pacientes adultos con ECh crónica de bajo riesgo, y si nuevos métodos serológicos y parasitológicos podían ser predictores de ese potencial efecto clínico.

MATERIAL Y MÉTODOS.

TRAENA es un ECA controlado, doble ciego de BZN vs Placebo (PL). La población seleccionada correspondió a pacientes urbanos con ECh crónica residentes en la Ciudad de Buenos Aires y Gran Buenos Aires, la mayoría de los cuales habían nacido en área endémica de Argentina, Bolivia y Paraguay. Para ingresar al estudio los pacientes debían ser reactivos por IFI y ELISA y la población se caracterizó por presentar una distribución natural de los diferentes estadios de la ECh crónica. El monitoreo post tratamiento médico, serológico y parasitológico se realizó cada 4 meses hasta los 2 años, cada 6 meses hasta los 4 años y después anual hasta el final del estudio. Los pacientes se aleatorizaron por un sistema de números aleatorios

restrictivo, en bloques de tamaño variable, estratificados por estadio clínico. El tamaño de la muestra se determinó con un N=750 con un poder del 80% que detecte un 50% de reducción en la incidencia de eventos clínicos en el brazo BZN asumiendo una incidencia de 20 % en el brazo PL manteniendo un nivel y del 5%. Se consideraron puntos finales clínicos primarios y secundarios; y secundarios serológicos analizados por Elisa convencional (ELISAc) y ELISA F29, un antígeno recombinante de T.cruzi, y parasitológicos por PCR en tiempo real (qPCR). Se estimaron modelos longitudinales mixtos para ajustar los perfiles de ELISAc, ELISA F29 e IFI según grupo de tratamiento buscando un efecto significativo entre grupos BZN y PL sobre la velocidad promedio en la disminución de los títulos. La qPCR se midió en equivalentes parasitarios / ml y por la distribución asimétrica de los datos se analizaron por el test de Mann Whitney.

LOS PUNTOS FINALES CLÍNICOS PRIMARIOS.

Fueron mortalidad total, mortalidad cardiovascular, desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC), arritmias severas con compromiso hemodinámico o implante de marcapaso definitivo o cardiodesfibrilador.

LOS PUNTOS FINALES CLÍNICOS SECUNDARIOS.

Fueron eventos secundarios electrocardiográficos caracterizados por la presencia de nuevos cambios en el ECG diferentes a los del tiempo inicial; agrandamiento del VI en el ecocardiograma, nuevo desarrollo de IC y ACV. Y eventos combinados: cuando dos o más alteraciones ecocardiográficas y electrocardiográficas eran de aparición simultánea. La progresión en el estadio clínico fue otra forma de medir los eventos secundarios y se consideraron todas las alteraciones descritas previamente, excepto la mortalidad, que permitieran definir evolución clínica.

Se realizaron análisis por ITTM y PP, en este último análisis en aquellos pacientes con una continuidad total hasta el periodo 2009-2012.

A lo largo del estudio TRAENA tuvo una supervisión internacional, y tres AI y el AF evaluados por un CM externo. TRAENA finalizó en diciembre de 2012.

RESULTADOS.

Los pacientes se incluyeron entre marzo 1999-noviembre / 2003. La aleatorización distribuyó 763 pacientes, 382 y 381 en BZN y PL. Por ITTM se analizaron 711 sujetos distribuidos en 353 y 358 sujetos en BZN y PL, y por PP un total de 552 pacientes, correspondiendo 272 y 280 en BZN y PL respectivamente. La distribución según estadio clínico fue de 74,7% en estadio indeterminado, 22,1% en estadio 1 y 3,1% en estadio 2 y 3 de la ECh crónica. La pérdida total de pacientes en forma absoluta fue de 4.8%, 19 y 18 en BZN y PL. No hubo diferencias en las variables basales como edad, sexo, procedencia, estadio clínico, etc.

EVENTOS CLÍNICOS.

Ciento dieciséis eventos totales (15.2%) ocurrieron en TRAENA, 58 por cada brazo. De los 38 eventos primarios, 26 (3.4%) fueron mortalidad por todas las causas, 14 y 12 en BZN y PL respectivamente. De estos 26 solo 13 fueron atribuibles a la ECh, correspondiendo 7 (2.0%) y 6 (1.7%) a BZN y PL. Otros eventos primarios, 12 en total fueron marcapaso/cardiodesfibrilador, arritmia con descompensación hemodinámica y falla cardíaca distribuidos 3 y 9 eventos en BZN y PL. Los puntos finales secundarios fueron 78 (10.2%). De ellos 41 (10.7%) y 37 (9.7%) correspondieron a BZN y PL. Los mismos se caracterizaron por desarrollo de nuevos y permanentes cambios electrocardiográficos, 17 eventos combinados, 10 y 7 en BZN y PL, y 4 ACVs todos en el brazo BZN. Las curvas de supervivencia de Kaplan Meyer comparando eventos primarios [P= 0.317. HR (Mantel-Haenszel):0.957. 95% IC: 0.497-1.840], secundarios [P= 0.618. HR: 0.864. 95% IC: 0.501-1.490] o progresión en el estadio clínico [P= 0.808. HR: 0.950. 95% IC: 0,631-1,431] según BZN y PL de acuerdo a análisis por ITTM y PP, no mostraron diferencias entre ambos brazos.*

EVENTOS SEROLÓGICOS.

En el grupo BZN, 29.1% (96/330) de los pacientes fueron seronegativos por ELISAc de los cuales 15.4% (51/330) lo fueron también por ELISA F29. La negativización total en BZN por ELISA F29 fue de 39.9% (126/337).

En el grupo PL: 12,2 % (42/344) se negativizaron por ELISAc, de los cuales 4,4% (15/344) fueron seronegativos por ambas ELISAs, mientras que 10,7% (36/337) lo fueron por ELISA F29. La IFI se asoció a la negativización por ambas ELISAs con una disminución significativa de los títulos durante el seguimiento. (Los valores mostraron alta significación estadística).

EVENTOS PARASITOLÓGICOS.

En el grupo BZN, la carga parasitaria, en el tiempo 0, a los 60 d post-tratamiento (pt) y a los 12-14 meses pt tuvo una mediana de 6.59 (IC95% 5.11-10.5) eq. parasi/ml, 4.10 (IC95% 0.10 -7.15) y 0.00** (IC95% 0.00 -0.00) respectivamente con una P= 0.032 entre T0 y 60 d pt y una P<0.0001 entre T0 vs 12-14 meses pt siendo las mediciones estables en los tiempos posteriores respecto de esta última, hasta el final de TRAENA. En el grupo PL, la variabilidad de las qPCRs a lo largo del seguimiento es significativa con algún valor ocasional de qPCR no detectable, muy diferente del perfil del brazo BZN.

LA SEGURIDAD EN TRAENA.

El BZN produjo la exclusión de 22% de los pacientes. Las causas fueron reiteración de la dermatopatía al reiniciar el tratamiento, hepatitis toxica, leucopenia y menos frecuentemente artralgias. Solo 1 paciente requirió internación por un evento adverso serio.

CONCLUSIÓN.

En TRAENA, en general una población de bajo riesgo clínico el BZN en el esquema utilizado no tuvo impacto

clínico sobre la morbimortalidad. Los eventos primarios y secundarios fueron escasos (y en frecuencia menor a la estimada en el diseño del estudio), distribuidos en forma homogénea en ambos brazos y en general tardíos a lo largo del seguimiento.

Un claro efecto parasitocida en relación al BZN se observó por ambas ELISAs las que se negativizaron hacia los 5 años de seguimiento, siendo más relevante la detectada por ELISAF29. La IFI acompañó la seronegativización por ELISAs mediante una disminución significativa de los títulos. Los pacientes que seronegativizaron por la acción del BZN, como aquellos del grupo PL que lo hicieron en forma espontánea, presentaron títulos basales significativamente menores que aquellos que mantuvieron títulos positivos a lo largo del seguimiento. El franco efecto parasitocida por serología y qPCR no se asoció a diferencias en los eventos clínicos. El nuestro estadístico realizado en el diseño del estudio en el año 1998, y basado en los estudios publicados en esa década sobre tratamiento etiológico en pacientes adultos con enfermedad de Chagas, y con el régimen de administración del BZN utilizado, se demostró insuficiente para demostración de impacto clínico estimado originalmente en TRAENA, un ensayo clínico aleatorizado, durante su periodo de seguimiento 1999-2012.

*Solo se muestran los datos estadísticos por ITTM.
**Valores 0,00 de qPCR equivale a equivalente parasitario no detectable.

Abreviaturas: AI: análisis interinos. AF. análisis final. CM: Comité de Monitoreo. ACV: accidente cerebro-vascular. IFI: inmunofluorescencia indirecta. ITTM: Análisis por Intención de tratamiento modificada. PP: análisis por protocolo.

CHAGAS AGUDO

Caracterizado por fiebre, malestar, edema facial, linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia.

Puede desaparecer espontáneamente en algunas semanas, pero causa la muerte de 5% de los niños.

CHAGAS CRÓNICO

Fase "indeterminada": asintomática, puede durar diez años.

Fase "sintomática": se presenta en el 10% a 30% de los pacientes infectados y la mayoría de las veces afecta el corazón y el tracto gastrointestinal.

LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LOS ESTADOS UNIDOS

SHEBA K. MEYMANDI, CENTER OF EXCELLENCE FOR CHAGAS DISEASE AT OLIVE VIEW, UCLA MEDICAL CENTER

La enfermedad de Chagas es una enfermedad lentamente progresiva, causada por el protozooario *Trypanosoma cruzi* (T. cruzi), endémico en América Latina.

Es una enfermedad crónica con una predilección por la insuficiencia cardíaca. Alrededor de un tercio de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad desarrollará progresivamente manifestaciones cardíacas, que van desde hemibloqueos y miocardiopatías a muerte súbita. La enfermedad de Chagas es una de las principales causas de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todo el mundo y se cree que afecta a 13-15 millones de personas, principalmente en América Latina. Sin embargo, poco se sabe acerca de la prevalencia de esta enfermedad en los Estados Unidos. La creciente evidencia sugiere que puede ser más frecuente en los EE.UU. de lo que se creía anteriormente. Varios estudios de donantes de sangre han revelado una prevalencia de esta enfermedad mucho mayor de la esperada. (1,2) Una encuesta realizada a donantes de sangre en el condado de Los Ángeles reveló una prevalencia del 0,46% en los inmigrantes latinoamericanos. (1)

La población de inmigrantes latinoamericanos en los EE.UU. se ha disparado en los últimos 25 años; de 5,8 millones en 1980, a 8,4 millones en 1990, a más de 21 millones, según los datos más recientes del censo 2010 de Estados Unidos. Hay más de 5 millones de inmigrantes latinoamericanos que residen solamente en California, y más del 70% de estos residentes son de Centroamérica y México. El condado de Los Ángeles tiene aproximadamente 2 millones de inmigrantes latinoamericanos. Esta población representa una población marginada que, con frecuencia, se pasa por alto en los ensayos clínicos.

El Centro de Excelencia para la Enfermedad de Chagas del Centro Medico Olive View-UCLA ha evaluado activamente la prevalencia de la enfermedad bajo varias condiciones en una población compuesta principalmente por inmigrantes latinoamericanos. Nuestros resultados son los siguientes:

- Hemos tamizado más de 5000 inmigrantes en el área del condado de Los Ángeles durante los últimos 7 años. La prevalencia de la enfermedad de Chagas en esta población es de 1,2%.
- Entre aproximadamente 400 inmigrantes latinoamericanos

asintomáticos con hemibloqueo sin explicación en el electrocardiograma, encontramos una prevalencia del 5,5% de la enfermedad. Esta población representa pacientes con insuficiencia miocárdica temprana de la enfermedad antes de la aparición de manifestaciones clínicas.

- También tamizamos aproximadamente 400 inmigrantes latinoamericanos con miocardiopatía no isquémica y encontramos una prevalencia del 19% en esta población. En los análisis posteriores, aquellos con cardiomiopatía de Chagas tenían una mortalidad 4 veces mayor que aquellos con una cardiomiopatía diferente, a pesar de una fracción de eyección y tamaño ventricular similar.

Nuestros resultados, y los resultados más recientes del Ensayo BENEFIT, demuestran la importancia de reconocer la enfermedad de Chagas en su etapa temprana. Un tratamiento oportuno puede curar o al menos prolongar la progresión de la enfermedad. El objetivo, en última instancia, es prevenir sus complicaciones, incluyendo las últimas etapas de la cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva sintomática. Es imprescindible detectar y diagnosticar a los pacientes tan pronto como sea posible. Creemos firmemente que el mejor lugar para la detección, el diagnóstico precoz y el tratamiento es en la atención primaria. Con la ayuda y el apoyo de la DNDi y de la MSF estamos emprendiendo la implementación y expansión de detección de la enfermedad de Chagas en clínicas de atención primaria. Esto se llevará a cabo gradualmente en todo el condado de Los Ángeles. Estamos en proceso de desarrollar un modelo simple de la atención que pueda ser implementado en todo EE.UU.

REFERENCIAS

¹ Centers for Disease Control and Prevention. Blood donor screening for Chagas disease—United States, 2006–2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56: 141–143.

² Leiby, DA, Herron, RM, Read, EJ, et al. 2002. Trypanosoma cruzi in Los Angeles and Miami blood donors: impact of evolving donor demographics and seroprevalence and implications for transfusion transmission. Transfusion 42:549-55.

LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN ITALIA

ANDREA ANGHEBEN, CENTRO PER LE MALATTIE TROPICALI, OSPEDALE CLASSIFICATO EQUIPARATO SACRO CUORE, DON CALABRIA

La primera descripción de un caso de enfermedad de Chagas en Italia fue en 1997 por Crovato y Rebola. (1) Proféticamente, estos autores mencionaron la enfermedad como una plaga potencial en Europa, tomando en cuenta el aumento de los viajes y la migración internacional, y las características de la enfermedad. Desde

hace más de diez años, no se registraron noticias sobre la enfermedad en Italia, hasta que Guerri-Guttenberg y sus colegas publicaron las primeras estimaciones sobre el número de casos de la enfermedad (alrededor de 3000) según los datos oficiales de los migrantes. (2) El año 2009 fue el 100° aniversario del descubrimiento de la enfermedad de Chagas. Por lo tanto, en septiembre de 2009, bajo el auspicio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y durante el VI Congreso Europeo de Medicina Tropical y Salud Internacional, una serie de expertos de diferentes países europeos se reunieron para discutir sobre el control de la enfermedad en las zonas no endémicas. La reunión se consideró como uno de los hitos en el proceso de control de la enfermedad de Chagas en zonas no endémicas. La iniciativa de Países no Endémicos (Non-endemic Countries Initiative, NECI), creada por la OMS, comenzó a trazar la hoja de ruta para combatir esta enfermedad también fuera de la zona endémica tradicional. (3) Dos meses después, los mismos expertos se congregaron en Ginebra, para una reunión informal de la OMS que contribuyó a recopilar datos importantes sobre la epidemiología, medidas de control, recomendaciones y leyes de los distintos países europeos en relación a la enfermedad de Chagas. (4)

En términos del tamaño de su población de residentes latinoamericanos, Italia esta en segundo lugar solo superado por España. En la actualidad, alrededor de 300.000 latinoamericanos documentados residen en Italia, mientras se estima que alrededor de 150.000 no poseen permiso regular de estancia. Peruanos y ecuatorianos son las nacionalidades más numerosas, mientras que los bolivianos son alrededor de 14.000. La distribución de las comunidades latinoamericanas en Italia es muy irregular y desigual. Este es uno de los principales obstáculos para establecer una estrategia común para el control de la enfermedad de Chagas. En los últimos años, gracias al trabajo de una red de instituciones que trabaja para combatir la enfermedad, entre ellas el Centro de Enfermedades Tropicales (CTD) fue una de las más activas, se han registrado varios logros y el “silencio epidemiológico” se ha roto. (5) Donantes de órganos y de sangre deben someterse a una evaluación serológica para la enfermedad de Chagas si se encuentran epidemiológicamente en riesgo. La transmisión congénita de la enfermedad en Italia no es ampliamente vigilada; solo la región de Toscana y la provincia de Bérgamo han puesto en marcha una iniciativa oficial de detección y seguimiento de mujeres embarazadas y recién nacidos. El CTD además sigue un protocolo institucional de enfermedad de Chagas congénita y está promoviendo su extensión a toda la región de Véneto.

Se estima que hubieron 10-12.000 casos en Italia en 2013, de los cuales solo una proporción minúscula ha sido identificada y tratada (alrededor del 5%). El acceso al diagnóstico y la atención es el desafío más grande que Italia enfrenta. Solo algunos centros pueden ofrecer regularmente el diagnóstico de la enfermedad a través de

la serología. Fuera de los programas de enfermedad de Chagas congénitas y encuestas temporales (en particular las promovidas por MSF en 2010 a 2013 en Bérgamo, Milán y Roma), las iniciativas de detección están en marcha solo en Florencia (Careggi Hospital, Unidad de Enfermedades Infecciosas y Tropicales) y en Negrar con un equipo móvil liderado por miembros del CTD, que promueve la proyección donde se concentran las comunidades de inmigrantes latinoamericanos (Proyecto “Garantizando Derechos”). En conclusión, los principales desafíos respecto a la enfermedad de Chagas en Italia son los siguientes:

- Aumentar la detección de casos
- Aumentar la disponibilidad de herramientas de diagnóstico gratis o de bajo coste
- Asegurar que el benznidazol es fácilmente disponible por todo el territorio nacional
- Fortalecer una red de centros de referencia
- Ampliar los programas para prevenir la transmisión congénita
- Establecer un sistema de vigilancia eficaz (farmacovigilancia, los casos agudos/congénitos).

REFERENCIAS

¹ Crovato F, Rebola A. Chagas’ disease: a potential plague for Europe. Dermatology 1997;195:184-5.

² Guerri-Guttenberg RA, Ciannameo A, Di Girolamo C, Milei JJ. Chagas disease: an emerging public health problem in Italy? Infez Med 2009;17: 5–13.

³ Angheben A, Bartoloni A, Anselmi M, Gradoni L, Bottieau E, Carlier Y et al. Trypanosoma cruzi infection (Chagas disease) in Europe. Conclusions of the 6th European Congress of Tropical Medicine and International Health; Sep 6-10; Verona, Italy. Bull Soc Pathol Exot. 2010;103:359-63.

⁴ http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/95586/1/WHO_HTM_NTD_IDM_2010.1_eng.pdf

⁵ Angheben A., Anselmi M., Gobbi F., et al. Chagas disease in Italy: breaking an epidemiological science. Eurosurveillance 2009;16:2-9.

ACCESO

LOS AVANCES Y LO QUE TODAVÍA ESTÁ PENDIENTE EN LA LUCHA CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN COLOMBIA

OSCAR BERNAL, UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, ESCUELA DE GOBIERNO ALBERTO LLERAS CAMARGO

Mirando cinco años atrás, han sido muchos los progresos, incluido un mayor liderazgo por parte del programa nacional, elaboración y ajuste de guía de atención clínica, consenso de Chagas congénito, aumento en compra y desconcentración de medicamentos. En el año 2014, diez municipios recibieron, de la Comisión intergubernamental de la Iniciativa Andina, la certificación de la interrupción de la transmisión de la enfermedad por vectores domiciliados. Chagas se ha incluido en las rutas de atención priorizadas por el Ministerio de Salud, se ha diseñado un proyecto piloto para la atención del Chagas en cuatro municipios a nivel primario, y se están validando pruebas de ELISA para poder hacer la confirmación en laboratorios de primer nivel. El Ministro de Salud ha manifestado su compromiso con la lucha contra la enfermedad de Chagas y quiere que Colombia sea un ejemplo, como lo ha sido con la eliminación de la oncocercosis.

Sin embargo, quedan importantes retos, destacando la falta de acceso a diagnóstico y tratamiento. Solo un total de 53.700 individuos han sido tamizados por fuera de bancos de sangre. Cada año 2.000 nuevos casos son diagnosticados por bancos de sangre, pero en total menos de 1.000 han recibido tratamiento etiológico. La confirmación diagnóstica está tardando hasta 9 meses ya que debe enviarse a la capital.

En Colombia, la enfermedad de Chagas ha sido manejada solo en estados avanzados, con compromiso cardíaco y por cardiólogos en centros especializados. Existe poca confianza en el personal médico en la detección temprana en menores de edad y en el tratamiento etiológico como mecanismo para evitar complicaciones futuras. También, existen muchos temores sobre los efectos secundarios del tratamiento con los medicamentos disponibles.

El DNDi ha venido trabajando conjuntamente con el programa nacional de Chagas en el análisis de barreras y la búsqueda de mecanismos para superarlas. Las más difíciles de superar tienen que ver con el talento humano suficiente y entrenado en el manejo de la enfermedad, simplificar el diagnóstico y el tratamiento para que pueda ser realizado cerca del paciente a nivel primario, contar con medicamentos y suministros necesarios para un tratamiento de calidad. Aunque el programa está garantizando los tratamientos para cubrir las necesidades actuales, los mismos no están registrados en el país y podría haber un problema futuro para suministros, especialmente si hay un compromiso de tratar a todos los menores de 18 años diagnosticados, atender a las personas diagnosticadas en bancos de sangre y durante el control prenatal.

Es emocionante ver todo lo que se ha podido lograr en poco tiempo con el compromiso del programa nacional y el apoyo del DNDi, pero todavía hay un largo camino por recorrer para que todas las personas afectadas accedan al tratamiento.

II CONSENSO BRASILEÑO SOBRE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS 2016

ALBERTO NOVAES, UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, FACULDADE DE MEDICINA, DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA

El II Consenso Brasileño Sobre la Enfermedad de Chagas es fruto de un extenso trabajo desarrollado por especialistas brasileños

que vienen dedicándose al estudio de la enfermedad y actuando como referencias tanto nacionales como internacionales. Bajo el liderazgo de la Sociedad Brasileña de Medicina Tropical (SBMT), este proceso contó con el apoyo del Ministerio de Salud del país, por medio de la Secretaría de Vigilancia en Salud. El objetivo fue sistematizar evidencias para fortalecer acciones que engloban epidemiología, gestión, comunicación, educación, investigaciones, y atención integral a la persona afectada por la enfermedad de Chagas y sus familiares. Se incluye, por ejemplo, la composición de investigaciones parasitológicas, clínicas, epidemiológicas, y de ciencias sociales y humanistas, así como las investigaciones operacionales.

Los desafíos se amplían cuando se tienen estimaciones, en 2015, de más del 80% de las personas afectadas en el mundo sin acceso a diagnóstico y tratamiento sistemáticos, apoyando el elevado impacto social. El lamentable contexto de vulnerabilidad individual, programática y socio-política en que estas personas están envueltas vuelve aún más compleja la misión. Diferentes movimientos se han creado para insertar el plano de atención y cuidado de estas personas en los sistemas nacionales de salud, con espacio privilegiado en la atención primaria de la salud y en el abordaje integrado de otras enfermedades desatendidas. Sin embargo, el foco de estas acciones todavía está limitado a la garantía de pleno acceso.

Brasil y los demás países de América Latina cumplen un papel fundamental en la conducción de este proceso. Los resultados de las acciones integradas de las iniciativas intergubernamentales de la lucha contra la enfermedad, lanzadas en 1991, son ejemplos. Por otro lado, la participación activa de países reconocidos como no endémicos amplía la capacidad de reflexión y de acción. Un hecho reciente y fundamental fue la constitución de la Federación Internacional de Personas Afectadas por la Enfermedad de Chagas (FindeChagas), con la participación de varios representantes de Brasil y de otros países. El empoderamiento asociado a la participación activa amplía la posibilidad de llevar a cabo y catalizar debates y decisiones

desde el punto de vista técnico-político basados en las evidencias. Traducir los principales elementos contenidos en este documento para estos movimientos representa una acción fundamental.

En 2005, por compromiso histórico del SBMT y de sus miembros, en colaboración con el Ministerio de Salud, se publicó la primera edición del Consenso Brasileño sobre la Enfermedad de Chagas, documento que se volvió un marco referencial significativo para el país, pero también sobrepasando sus fronteras. Gestores de salud, profesionales de la salud, investigadores, profesores universitarios, alumnos de pre-grado y post-grado y la sociedad en general comenzaron a utilizarlo como instrumento de referencia.

Con la evolución de los conocimientos y la experiencia acumulada, frente a las grandes lagunas existentes y de la clara necesidad de revisar aquel documento, se comenzó un nuevo trabajo para la elaboración del II Consenso Brasileño sobre la Enfermedad de Chagas, publicado en 2016, para reflexionar sobre las evidencias científicas más actuales disponibles tanto en el plano nacional como en el internacional. Se espera que el contenido y la divulgación del presente documento puedan contribuir al perfeccionamiento de la práctica clínica, de la prevención, del desarrollo de investigaciones y de la planificación de políticas públicas direccionadas a la vigilancia en salud y el control de la enfermedad de Chagas en todas las esferas de gestión, permitiendo la reducción de su incidencia y morbimortalidad.

SUBIRSE AL TREN DE LOS ODS

LEIRE PAJÍN IRAOLA, INSITUTO DE SALUD GLOBAL BARCELONA - ISGLOBAL

Que las enfermedades se extienden sin entender de fronteras es un hecho. Bacterias, virus y parásitos han sido determinantes en nuestra propia evolución. Ahora bien, hoy su alcance e impacto es todavía mayor, debido fundamentalmente a los movimientos demográficos. Hay que añadir además el hecho de la comunicación global e inmediata, capaz de llegar antes que el propio brote y de romper las barreras de tiempo y espacio. Lo cierto es que hoy ya no podemos decir que una enfermedad está asociada a un grupo de población y a un lugar concreto y su respuesta requiere de acciones concertadas y globales. Durante muchos años el Chagas fue considerado una enfermedad vinculada a poblaciones de extrema pobreza que vivían en zonas rurales de América Latina. Hoy, los movimientos demográficos permiten que la enfermedad haya traspasado barreras nacionales e internacionales y que estemos hablando de una realidad capaz de encontrarse en núcleos urbanos de América Latina, Japón, España o Europa, aunque estas no sean zonas endémicas. Esa

dimensión de ida y vuelta fue la que animó en sus orígenes a ISGlobal a trabajar junto a CEADES en las plataformas de Chagas, contribuyendo así modestamente al diagnóstico y al tratamiento de los pacientes. De alguna manera, hemos construido un camino bidireccional de investigación, diagnóstico y tratamiento de pacientes de aquí y de allá, lo que nos permite una visión amplia y completa.

Aunque sin duda hemos avanzado en la investigación gracias a los científicos comprometidos (entre los que destacan los que colaboran con la coalición de Chagas, además de los integrantes de la red NHEPACHA), en la sensibilización gracias a las asociaciones de pacientes, a la Coalición Global de la Enfermedad de Chagas y a sus miembros, OPS y demás organizaciones, queda mucho camino por recorrer. Lo cierto es que la enfermedad de Chagas sigue siendo silenciada y silenciosa. Silenciosa porque sus síntomas no se manifiestan y conocen con la inmediatez y la evidencia de otras y silenciada porque desgraciadamente no forma parte del corazón de la agenda política en salud global. De hecho, de los más de seis millones de personas con la infección de Chagas, actualmente se estima que menos del 1% accede al diagnóstico y tratamiento.

El principal obstáculo radica en que todavía desconocemos el impacto y el alcance reales del problema. Necesitamos conocer más y con mayor precisión la realidad, lo que requiere de un esfuerzo concertado de investigación y difusión de los datos de forma compartida. Además, siendo una enfermedad silenciosa y silenciada, el Chagas no ha aparecido como un problema de salud pública urgente

a resolver, a pesar de que se estima que en el caso de América Latina es la enfermedad parasitaria que más mata. En una región donde los retos de salud (acceso, cobertura, epidemias) son grandes, el Chagas no aparece entre las prioridades a atender de forma inmediata, máxime cuando toda la atención está puesta en el brote del zika y en otras realidades. A pesar de todo, soy de las que piensa que se abren nuevas ventanas de oportunidad que debemos aprovechar. Los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) promulgados por el ONU sitúan el derecho a la salud y a una vida saludable como un objetivo prioritario para los próximos 30 años, poniendo el acento en las enfermedades más olvidadas, que sin embargo castigan a millones de personas. Debemos aprovechar esta oportunidad, así como la que brinda el foco puesto en otras enfermedades emergentes (como el zika) para colocar el Chagas en la agenda política de la mano de los países de la región que están liderando esta lucha y, al mismo tiempo, subrayar los efectos positivos que controlar dolencias como el Chagas en estos contextos pueden conllevar. En definitiva, si el reto global que tenemos hoy es garantizar la cobertura universal en salud, empujemos para que esta cobertura sea de calidad, integre a los planes nacionales de Chagas, tenga en cuenta la necesidad de reformar las normativas para permitir mayores avances en el tratamiento, garantice una formación profesional adecuada para hacerlo posible y derribe así las distintas barreras de acceso. Los ODS suponen un tren al que no siempre es fácil subirse, pero que no podemos, ni pueden los pacientes de Chagas, perder en ningún caso.



Las vinchucas suelen vivir y se reproducir en el interior de viviendas rurales o semirurales, principalmente en las grietas de paredes y techos.

LA INVESTIGACIÓN OPERATIVA Y DE IMPLEMENTACIÓN PARA EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

FABIO ZICKER, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ

La investigación operativa y de implementación (OR/IR) es un campo multidisciplinario que busca comprender los factores o condiciones asociadas a la implementación exitosa de una nueva política, estrategia, intervención y práctica de salud pública. Esto ayuda a identificar soluciones locales para problemas locales que conducen a cambios en las políticas y prácticas. Los estudios se llevan a cabo en la figura del “mundo real” donde el contexto juega un papel fundamental. Se utilizan diferentes métodos de análisis tanto cuantitativos como cualitativos para estudiar el acceso y la implementación de las cuestiones relacionadas a las partes interesadas, a las estrategias de programas, a las herramientas de intervención, a los trabajadores de la salud, a las poblaciones objetivo y a los sistemas de administración que puedan influir en la ampliación de las políticas y programas eficaces de salud pública. (1)

Las directrices están disponibles por lo que proporcionan instrucciones sobre cómo definir paso a paso las preguntas OR/IR, protocolos de estudio de diseño, recopilación de información adecuada, análisis de datos, difusión de los resultados y promoción del uso de los resultados de investigación para mejorar el control de enfermedades. (2, 3) Los resultados comunes a ser medidos incluyen la aceptabilidad, la adopción, la conveniencia, la factibilidad, los costos de implementación, la cobertura y la sostenibilidad, así como indicadores indirectos de la aplicación efectiva. (4)

Con el impulso del aumento progresivo del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas en áreas con alta carga, se propone la siguiente agenda OR/IR para la discusión.

REFERENCIAS

¹ Remme JHF, Adam T, Becerra-Posada F, D’Arcangues C, Devlin M, et al. (2010). Defining Research to Improve Health Systems. PLoS Med 7(11): e1001000. doi:10.1371/journal.pmed.1001000

² WHO, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Implementation research tool kit. www.who.int/tdr/publications/topics/ir-toolkit Accessed 15.03.2016

³ The Global Fund, USAID, WHO, TDR, UNAIDS, World Bank (2008). Framework for Operations and implementation research in health and disease control programs. http://www.who.int/hiv/pub/operational/or_framework.pdf

⁴ Peters DH, Adam A, Alonge O, Agyepong IA & Tran N (2013). Implementation research: what it is and how to do it. BMJ 2013; 347 doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f6753

SISTEMA DE SALUD

- ¿ Cuáles son las barreras para descentralizar el diagnóstico y tratamiento a nivel de atención primaria de salud?
- ¿ Qué conjunto de habilidades y conocimientos son necesarios para la gestión de casos en el centro de atención?
- ¿ Cómo aumentar progresivamente las estrategias para la identificación, inscripción para el tratamiento y seguimiento del paciente?
- ¿ Cuáles son los requisitos para mantener los sistemas de referencia eficaces para el tratamiento clínico?

DIAGNÓSTICOS

- ¿ Cómo instaurar una supervisión activa para identificar a los pacientes en la fase temprana de la infección?
- ¿ Es factible aplicar pruebas de detección de parásitos (tales como PCR) en este campo?
- ¿ Cómo asegurar el control de calidad de los diagnósticos a nivel de atención primaria de salud?
- ¿ Cómo evaluar la eficacia de la detección de sangre en ambientes específicos?

TRATAMIENTO

- ¿ Cómo aumentar progresivamente el tratamiento parasitológico para pacientes jóvenes en la fase indeterminada?
- ¿ Es factible introducir pruebas de curación para la evaluación rutinaria de éxito del tratamiento?
- ¿Cuál es el mejor esquema de seguimiento para el tratamiento en la institución de salud pública?
- ¿Cuál es la relación coste-beneficio de implementar un registro central para el tratamiento de la enfermedad de Chagas?

TRANSMISIÓN

- ¿ Cómo aumentar progresivamente la detección efectiva en el tratamiento de mujeres en edad fértil?
- ¿ Qué tan factible es realizar pruebas en recién nacidos para detectar un posible seguimiento y tratamiento?
- ¿ Cuáles son los pros y los contras de incluir el tratamiento de la enfermedad de Chagas dentro de los programas de atención para madres y recién nacidos?
- ¿ Cómo implementar prácticas de educación sanitaria para prevenir la transmisión oral?



El Ministerio de Salud y Protección Social, organizaciones, asociaciones de pacientes y liderazgos locales de salud participaron del Seminario realizado en Colombia como parte del proyecto de implementación de acceso de DNDi.

DE LA EVIDENCIA CIENTIFICA AL ACCESO

ANDREA MARCHIOL, DNDI AMÉRICA LATINA

Todos conocemos los principios fundacionales de DNDi, y se la reconoce internacionalmente con méritos indiscutibles en su relativa corta historia de vida. De todos modos no podemos olvidar las circunstancias que le dieron origen a esta iniciativa. O sea, la dificultad sentida desde las operaciones, desde el terreno, desde los proyectos desarrollados al lado de la gente, la angustiada realidad de no poder ofrecer a los sufrientes los tratamientos más adecuados para resolverles los problemas más comunes de salud que afectan las regiones más recónditas de este planeta.

DNDi, entonces asumiendo este tan ambicioso y desafiante rol, se ha construido al lado de las necesidades. También al lado de las necesidades en el año 2015 asume otro rol, que tal vez algunos lo podrán ver lejano a sus principios más puros, que es el rol del ACCESO a estos tratamientos. Pero el ACCESO en sus más versátiles categorías conceptuales garantiza, o en caso contrario su falta obstaculiza, que una adecuada terapéutica llegue de manera oportuna a los que la necesitan.

Entonces, también así DNDi, con esos mismos principios fundantes recrea los argumentos propios de su esencia y se sumerge en el ACCESO y sus desafíos para dilucidar los reales porqués de sus dificultades, apuntando a la búsqueda de soluciones sostenibles, consensuadas, participativas, innovadoras, rigurosas y enmarcadas en las políticas de salud nacionales.

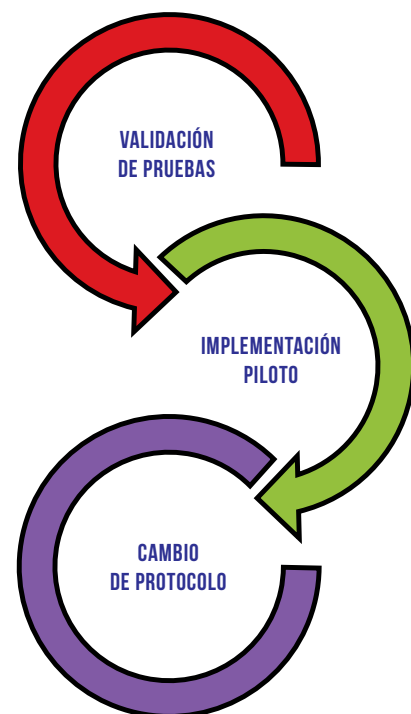
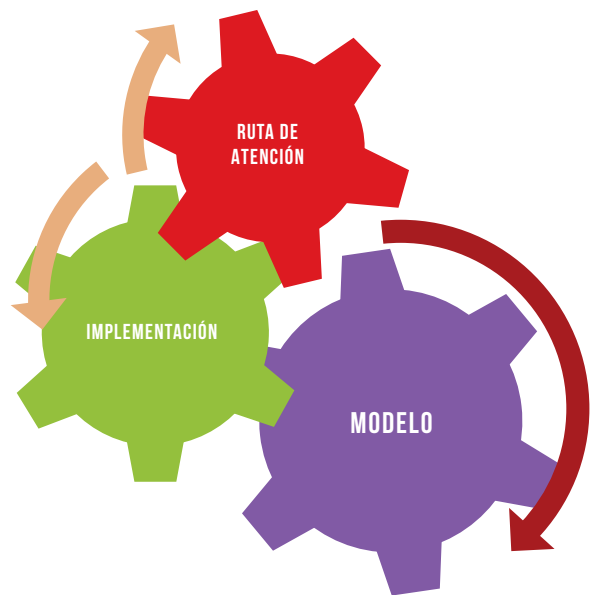


Es así como desde 2015, DNDi Latinoamérica a través de la enfermedad de Chagas se inicia una labor conjunta con los programas nacionales de la región buscando un abordaje ecléctico, alternativo que rompa las barreras en el acceso al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Colombia ha sido nuestro contexto más trabajado, más involucrado y que hoy podemos mostrar con sus iniciales avances, logros y éxitos que permitirán al país, a la región y a la propia DNDi progresar en sus propios objetivos. Colombia es el resultado de un modelo mancomunado, de construcción colectiva, que conjuga el reconocimiento del problema, la voluntad política de dar solución, el compromiso para la sostenibilidad de las acciones, la responsabilidad de las entidades territoriales en el proceso, y la colaboración técnica internacional que provoca, impulsa y apoya el proceso con un liderazgo nacional.

“La dificultad sentida desde las operaciones, desde el terreno, desde los proyectos desarrollados al lado de la gente, la angustiada realidad de no poder ofrecer a los sufrientes los tratamientos más adecuados para resolverles los problemas más comunes de salud que afectan las regiones más recónditas de este planeta.”

Hoy los avances logrados en la caracterización de las barreras, la puesta en marcha de acciones concretas para impulsar un modelo cuya ruta de atención sea más cercana a los beneficiarios, que rompa las barreras en el diagnóstico y en tratamiento en los municipios de mayor endemividad de Colombia, como proyectos piloto son los resultados que hoy podemos mostrar como un proceso de recambio y factibilidad. Esta experiencia tiene el compromiso en un futuro cercano, a replicarse a nivel nacional, y a ser transformadas en políticas de salud.

Es así como DNDi avanza de **las evidencias científicas al apoyo a la implementación.**



Publicado por la Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi) con apoyo del Banco Nacional de Desarrollo Económico y Social (BNDES) y de la Fundación Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Rua Santa Heloisa, 5
Rio de Janeiro - RJ, Brasil
22460-080
Tel: +55 21 2215-2941
www.dndial.org

15 Chemin Louis-Dunant
1202 Geneva Switzerland
Tel: +41 22 906 9230
www.dndi.org

Consejo Editorial:
Carolina Batista y
Jorge Pedro Martin

Organizadores:
Jorge Pedro Martin
y Marina Certo

Producción:
Betina Moura
y Julia Alapenha

Fotos:
Betina Moura (DNDi),
Fábio Nascimento (DNDi),
João Roberto Ripper (DNDi),
Jorge Martin (DNDi),
Pablo Ceccarelli (Findechagas)

Traducción y revisión:
Colin Forsyth
Espanglish Traduções

Diseño Gráfico:
Bruno Castro