



# INFORMATIVO 4

PLATAFORMA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ENFERMEDAD DE CHAGAS  
PLATAFORMA DE PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇA DE CHAGAS

La **Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas** fue lanzada oficialmente por **DNDi** y sus socios en octubre de 2009 (año del centenario del descubrimiento de la enfermedad) en Uberaba, Brasil. Mucho más que una red temática, la Plataforma representa un modelo colaborativo, flexible y centrado en las necesidades de los pacientes que congrega investigadores, representantes académicos y gubernamentales, organizaciones internacionales y nacionales y asociaciones de pacientes con el claro objetivo de apoyar la evaluación y desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de la infección causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*.

A lo largo de más de cinco años de existencia, el crecimiento de la plataforma ha sido exponencial contando en la actualidad con más de 300 miembros que representan aproximadamente 80 instituciones en 22 países. Gracias al entusiasmo y compromiso de los integrantes se ha respondido a los principales retos que enfrenta la investigación clínica para proporcionar nuevos tratamientos para la enfermedad de Chagas, obteniendo algunos logros tales como la creación de foros de intercambio de información y de una masa crítica de conocimientos especializados que han fortalecido las capacidades institucionales en la investigación; al mismo tiempo se ha realizado la revisión periódica del perfil de producto objetivo (TPP), se establecieron sólidos vínculos con otras iniciativas y se ha incidido en cuestiones vinculadas al acceso al tratamiento.

A pesar de los avances mencionados, los resultados de los recientes ensayos clínicos con nuevas moléculas fueron desalentadores, la imposibilidad de trasladar la experiencia en modelos *in vitro* e *in vivo* a la clínica plantea múltiples preguntas. Dentro del seno de la Plataforma, debemos cuestionarnos con espíritu crítico si realmente estamos utilizando las herramientas y procesos de toma de decisiones adecuados para avanzar en el tratamiento de esta enfermedad e intentar ampliar nuestro horizonte conceptual para emprender acciones efectivas.

Los nuevos conocimientos adquiridos y el incremento del número de investigadores e iniciativas son razones para renovar el optimismo y enfatizamos sobre la necesidad de mantener una colaboración abierta y un fluido intercambio de información a fin de utilizar los recursos de manera eficiente, evitar la duplicación y finalmente lograr nuevos medicamentos accesibles, más fáciles de suministrar, así como nuevas herramientas de diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

**EL CHAGAS SE TRATA**  
Pero todavía menos del 1% de los pacientes infectados tiene acceso al tratamiento

Para cambiar esta realidad es necesario seguir las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud- OMS



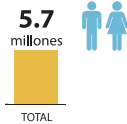
El diagnóstico, la atención médica y el tratamiento deben ser garantizados entre los servicios de atención primaria a la salud.



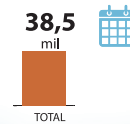
Existen dos medicamentos para el tratamiento contra el Chagas: el benznidazol y el nifurtimox. El primero sigue siendo la primera línea de tratamiento disponible en la actualidad.

## DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

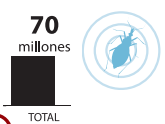
Número de personas infectadas



Nuevos casos por año



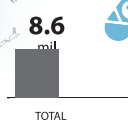
Población en riesgo de contraer la enfermedad



Estimación del número de mujeres en edad fértil infectadas por el parásito



Número de niños nacidos con la infección por transmisión madre-hijo



## LAS EVIDENCIAS MÉDICAS



La OMS aconseja el tratamiento independientemente de la etapa de evolución de la enfermedad.



El tratamiento de adultos en fase crónica reduce las oportunidades de aparición de complicaciones de la enfermedad, principalmente, de cardiopatías.



Varios estudios realizados durante las últimas dos décadas sostienen que se debe ofrecer tratamiento a los pacientes con infección crónica, incluidos los asintomáticos y aquellos con manifestaciones de miocardiopatía.

Fuentes: Organización Mundial de la Salud: La enfermedad de Chagas en América Latina: actualización epidemiológica basada en estimaciones de 2010, febrero de 2015; y CDS0/16. Strategy and Plan of Action for Chagas Disease Prevention, Control and Care; 2010. 2. Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi, por sus siglas en inglés). 3. Médicos Sin Fronteras (MSF).

**COALICION CHAGAS**

**DNDi** AMÉRICA LATINA  
Drugs for Neglected Diseases initiative  
Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas

## SUMARIO

- 1 Presentación
- 2 Editorial Comité Científico
- 3 Actualidad de la Federación de Pacientes
- 5 Estudios Clínicos con Benznidazol
- 12 Una visión de los gestores de salud del INCOSUR
- 13 Temas de Acceso a los Tripanocidas
- 17 Mundo Sano
- 18 Coalición Global de la Enfermedad de Chagas
- 19 Plataforma de Investigación Clínica en Chagas

**La Plataforma de Investigación Clínica de la enfermedad de Chagas, desde su creación en el año 2009**, ha basado su estrategia de Investigación y Desarrollo en generar una red amplia de investigadores en América Latina en estrecha colaboración con países donde esta endemia no es original, pero hacia los cuales la migración ha hecho de esta enfermedad, al igual que en América Latina, un problema de Salud Pública. Esta sólida integración ha permitido consolidar las investigaciones clínicas, generar un intercambio de conocimiento de alta calidad entre todos sus integrantes y hacia el mundo científico global, y ese conocimiento ha permitido progresar en el estudio de los medicamentos accesibles a los pacientes con enfermedad de Chagas.

Desde este marco de las investigaciones concluidas o en desarrollo emerge un nuevo conocimiento que, en el escenario actual, el **benznidazol** parece ser la droga más efectiva de tratamiento en pacientes adultos. Los datos recientes, publicados o de investigaciones en curso, sugieren que el **pozaconazol** y el **ravuconazol** pudieran ser útiles en combinación con otras drogas y no como droga única. En enfermedad de Chagas, es conocido que el **nifurtimox** y el benznidazol son eficaces en la infección congénita y en niños infectados por *T.cruzi*; en los pacientes adultos diferentes estudios han mostrado que el benznidazol parece ser eficaz en el control de la infección y en el progreso clínico pero esto debe ser demostrado por investigaciones clínicas con herramientas metodológicas de investigación que esta Plataforma ha propuesto desde sus inicios de manera que sea posible generar recomendaciones absolutas de tratamiento en pacientes adultos.

Con este criterio, la eficacia del tratamiento de una droga histórica como el nifurtimox en pacientes adultos aún debe ser investigada. El escenario actual para el benznidazol motiva a los investigadores a mejorar su eficacia proyectando estudios con diferentes dosis, diferentes tiempos de administración, combinación sinérgica con otras drogas potenciando su acción parasiticida, etc.

Otras áreas activas de estudio como la farmacocinética de drogas históricas y nuevas, la evaluación de “biomarcadores”, moléculas, antígenos, que permitan ser “subrogantes” en forma temprana de la cura terapéutica por acción de esas drogas, etc., predice un panorama de conocimientos de fuerte impacto para la comunidad científica, para la Salud Pública y para aquellos a quienes están dirigidos esos estudios: la población de pacientes con enfermedad de Chagas.

El acceso a los medicamentos es otro aspecto relevante en la Plataforma. Hoy el benznidazol se produce en dos laboratorios en Brasil y Argentina, y es administrado en diferentes países en la práctica médica diaria y en las investigaciones en curso. Deseamos que los medicamentos puedan ser accesibles en toda América Latina, en Europa y en todos aquellos países donde la enfermedad de Chagas se ha instalado. En la actualidad el benznidazol en sus concentraciones de 12.5 mg de Lab. LAFEPE de Brasil y de 50 mg de Lab. ELEA de Argentina y el nifurtimox de 30 mg de Lab. BAYER han sido considerados *medicamentos esenciales* por la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento de niños infectados por *T.cruzi*. Esta caracterización de fuerte relevancia para la Salud Pública determinará en el corto tiempo una mayor accesibilidad a la población involucrada en la enfermedad de Chagas\*.

En el año 2014 se constituyó el **Comité Científico Consultivo** con representantes de diferentes áreas relacionadas a la Enfermedad de Chagas (Estudios Clínicos, Biomarcadores, Laboratorio, Capacitación, Organizaciones Internacionales, OPS, Programas Nacionales). El comité participa en la construcción de la **Agenda de la Reunión Anual** y en la definición de los temas del **Boletín de la Plataforma**.

Los miembros se renuevan cada año y actualmente el CCC está constituido por: **Cynthia Spillman; Manuel Carlos Lopez; Alejandro Schijman; Fabio Zicker; Lucia Brum; Sergio Sosa Estane; Isabela Ribeiro.**

\*<http://w.w.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/infex.html>

**La Federación Internacional de Asociaciones de Personas Afectadas por la Enfermedad de Chagas** es una organización de la sociedad civil, sin fines de lucro, registrada el 31/10/2013 en Campinas/SP-Brasil, con Cadastro Nacional de Personería Jurídica e integrada por 21 Asociaciones de 11 países diferentes, 9 de las cuales ya cuentan con registro legal.

**FINDECHAGAS** ha realizado 4 reuniones de Asociaciones y 3 Asambleas Generales. La última tuvo lugar en Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, en abril de 2014. Participaron el Presidente de **ASAPECHAVAE** (Bolivia), la Presidencia de **FINDECHAGAS** (Brasil), el Representante nacional de la **OPS/OMS**, el Coordinador del Programa Nacional de Chagas de Bolivia, el Ministro de Salud de Bolivia y autoridades políticas. Las asociaciones que integran **FINDECHAGAS** presentaron un resumen de actividades y se conocieron los proyectos de otras organizaciones temáticas de América, Europa y el resto del mundo: Plataforma del Chagas Santa Cruz; Plataforma de Atención Integral a los Pacientes con Enfermedad de Chagas; Colectivo de Estudios Aplicados y Desarrollo Social Juan XXIII (CEADES); Médicos Sin Fronteras; Fundación Mundo Sano; Coalición Global de la Enfermedad de Chagas; Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi); Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de la Salud (PROSICS); Unidad Regional de Medicina Tropical, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; Proyecto de sensibilización y visualización de las personas afectadas por la enfermedad de Chagas (PROSEVICHA); Departamento de Control de Enfermedades Tropicales Desatendidas, OMS. La programación incluyó dos talleres:

- **ASOCIATIVISMO** coordinado por Mariana Sanmartino, Andrea Avaria y Mariella Anselmi, donde se compartieron las experiencias de aprendizaje, fortalezas y desafíos de cada asociación.
- **OBTENCIÓN DE RECURSOS Y FINANCIAMIENTO** implementado por la **DNDi**.
- Un momento emotivo de la reunión se produjo durante el homenaje que el municipio de Santa Cruz de la Sierra realizó a la Junta Directiva de **FINDECHAGAS** por el trabajo brindado a la comunidad.

**III ASAMBLEA GENERAL:** Fueron deliberados temas como: la incorporación de **FINDECHAGAS** a la International Alliance of Patient's Organizations, la propuesta de oficializar, a través de la OMS, el 14 de abril como el día Internacional de los afectados por la Enfermedad de Chagas, el reconocimiento a Lionel Messi como Embajador de Buena Voluntad de Naciones Unidas en favor de las personas afectadas por la Enf. de Chagas y la elección de la Junta Directiva ya definida en el marco de las asociaciones integrantes de **FINDECHAGAS**.

**PRINCIPALES AVANCES:** registro de **FINDECHAGAS**; ampliación de la red de asociaciones integrantes (cinco nuevas incorporadas en 2014); realización de actividades educativas de divulgación a nivel global a fin de impulsar el compromiso para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Enf. de Chagas; participación en eventos del día de concientización de la lucha contra la EC (14 de abril), seminarios, encuentros científicos, y formación de nuevas asociaciones; creación del sitio web [www.findechagas.com](http://www.findechagas.com); participación en debates públicos del poder legislativo (Brasil) para discusión de proyectos de ley en Chagas, con la aprobación de leyes para cubrir las enfermedades olvidadas en la región de Campinas/SP-Brasil; entre otros logros.

**PRINCIPALES DESAFIOS:** lograr una mejora de las políticas sociales a nivel mundial que garanticen acciones sistemáticas, continuas y de calidad para el portador de la enfermedad de Chagas orientadas al acceso a la prevención, diagnóstico, tratamiento, medicamento, notificación de casos crónicos y protección social.

**PRINCIPALES METAS 2014-2016:** ampliación del número de asociaciones y asesoría en el registro; organización macro regional en Brasil; inscripción en la International Alliance of Patients' Organizations; participación de **FINDECHAGAS** en la Asamblea Mundial de Salud en 2015; organización y realización de la IV Asamblea en 2016; elaboración de material de divulgación de **FINDECHAGAS**; participación activa y reivindicativa junto al gobierno brasilero para garantizar la producción y aprovisionamiento continuo de medicación del BENZONIDAZOL.

## ESTUDIO CHAGASAZOL

Las opciones terapéuticas actuales contra la enfermedad de Chagas se limitan a benznidazol y a nifurtimox. Estos medicamentos tienen unas tasas de curación bajas en la fase crónica de la enfermedad, además de tener una elevada tasa de efectos adversos. El posaconazol demostró en modelos murinos una muy buena actividad tripanocida por lo que indicaba ser un candidato prometedor para ser evaluado.

Se diseñó un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de posaconazol en comparación con benznidazol en pacientes adultos con infección crónica por *Trypanosoma cruzi*. Los pacientes recibieron de manera aleatoria posaconazol a dosis de 400 mg dos veces al día, posaconazol en dosis de 100 mg dos veces al día, o benznidazol a una dosis de 150 mg dos veces al día. La duración de todos los esquemas fue de 60 días. Se evaluó la actividad antiparasitaria mediante la detección de ADN parasitario en sangre periférica utilizando una PCR (polymerase chain reaction) durante el período de tratamiento y 10 meses después del final del mismo.

### RESULTADOS

Se incluyeron un total de 78 pacientes. Durante el período de tratamiento, todos los pacientes consiguieron negativizar la presencia de ADN parasitario en sangre 14 días después de haber iniciado la medicación, a excepción de 2 pacientes en el grupo tratado con posaconazol a dosis bajas, que dio positivo en el día 60.

Durante el período de seguimiento y según el análisis por "intención de tratamiento", el 92% de los pacientes que recibieron posaconazol a dosis bajas y el 81% de los de altas dosis, tuvieron una PCR positiva en comparación con un 38% en el grupo que recibió el benznidazol. En cambio en el análisis "por protocolo", las diferencias fueron más evidentes: el 90% de los pacientes que recibieron una dosis baja de posaconazol y 80% de los que recibieron posaconazol en dosis altas, tuvieron una PCR positiva en comparación con un 6% de los que recibieron benznidazol. En relación a la tolerancia, en el grupo de benznidazol, 5 pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a reacciones cutáneas graves; y en los grupos de posaconazol, 4 pacientes tuvieron niveles de enzimas hepáticas más de 3 veces de los valores de la normalidad, pero no hizo falta interrumpir el tratamiento.

### CONCLUSIONES

El posaconazol demostró actividad sobre *Trypanosoma cruzi* en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica, sin embargo, un número significativamente mayor de pacientes en los grupos de posaconazol sufrieron un fracaso terapéutico en comparación con benznidazol.

Aunque la enfermedad de Chagas se ha identificado y descrito desde hace más de 100 años, las alternativas terapéuticas son limitadas: benznidazol y nifurtimox son los únicos 2 fármacos disponibles para el tratamiento.

Tanto benznidazol y nifurtimox tienen efectos secundarios frecuentes, especialmente en los adultos, lo que requiere su interrupción en hasta el 10% de los pacientes.

## DNDI-CH-E1224-002 ESTUDIO DE INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA DE FÁRMACOS BENZNIDAZOL Y E1224 EN VOLUNTARIOS SANOS MASCULINOS

DNDi esta patrocinando el primer estudio abierto de Fase I en América Latina para evaluar la interacción farmacocinética (PK) de Benznidazol y E1224 en dosis orales únicas y múltiples secuenciales en 28 voluntarios sanos masculinos de 18 a 45 años de edad. El objetivo primario de este estudio es evaluar la posibilidad de Benznidazol de interactuar sobre la PK de E1224 y por otro lado la posibilidad de E1224 de interactuar sobre la PK de Benznidazol.

Este estudio empezó el 22 de octubre 2014 en la ciudad de Buenos Aires en una unidad clínica especializada en ensayos clínicos de Fase I y teniendo como Investigadora Principal la Doctora Ester Feleder. La importancia y justificativa de este ensayo clínico es evaluar la interacción in vivo en voluntarios sanos puesto que los dos fármacos están destinados a ser administrados de forma concomitante ya que aún no se dispone de datos in vivo ni in vitro suficientes.

Con los resultados de este ensayo clínico se determinará la necesidad de otros estudios de terapia de combinación y selección de dosis con el objetivo de disminuir el tiempo



de tratamiento y la reducción de la incidencia de efectos secundarios comumente causados por benznidazol.

La visita del último voluntario está prevista para el 22 de diciembre de 2014 (LPLV) y la visita de cierre del estudio es esperada para fines de enero de 2015. La finalización del período de manejo de datos y de los análisis de las muestras PK son esperadas para inicio de febrero de 2015 y el informe final del estudio para publicación está esperado para el primer trimestre de 2015.

## NUEVOS REGÍMENES DE BENZNIDAZOL

Como parte del objetivo a corto plazo de DNDi de hacer un mejor uso de los tratamientos existentes, se propone un nuevo estudio para desarrollar un nuevo régimen de monoterapia con benznidazol para la enfermedad de Chagas crónica.

En el ensayo de prueba de concepto de E1224 llevado a cabo en 2013 (vea texto completo en este informativo) demostró que, a pesar de la eficacia del E1224 no haberse mantenido, el benznidazol, el tratamiento estándar para el Chagas, mantuvo la eficacia hasta 12 meses después del tratamiento, pero se asoció a efectos secundarios que resultaron en el abandono del tratamiento. En una reunión de expertos celebrada en 2014 se revisaron los datos disponibles, en apoyo a la evaluación de los regímenes de reducción de benznidazol (duraciones más cortas y dosis inferiores) para la enfermedad de Chagas.

La evaluación de la prueba de concepto de nuevos regímenes de tratamiento de benznidazol en monoterapia o en combinación con E1224 para el tratamiento de pacientes adultos con la enfermedad de Chagas crónica se iniciará en 2015 para determinar la eficacia de los diferentes regímenes de dosificación de BZN y BZN / E1224 y si los problemas de seguridad y tolerabilidad del benznidazol pueden controlarse reduciendo las dosis y la duración del tratamiento.

**Socios: Eisai Co. Ltd, Japón; Plataforma de atención integral a los pacientes de enfermedad de Chagas, España/Bolivia; Universidad Mayor de San Simon, Bolivia; Universidad Autónoma Juan Misael Saracho, Bolivia; Colectivo de Estudios Aplicados y Desarrollo Social (CEADES), Bolivia; NUDFAC – Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético, Brasil; Centro de Investigación en Salud Internacional de Barcelona (CRESIB), España; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INGEBI-CONICET), Argentina; Instituto Nacional de Parasitología “Dr Mario Fatała Cháben”, Argentina**

# NUEVA INFORMACION SOBRE BENZNIDAZOL Y NIFURTIMOX EN NIÑOS Y MUJERES LACTANTES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS

## MEDICAMENTOS PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Actualmente sólo existen 2 drogas disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, nifurtimox (Bayer) y benznidazol (Elea; Lafepe). Ni el nifurtimox ni el benznidazol han sido estudiados adecuadamente en la población pediátrica. A esto se le agrega la ausencia de formulaciones pediátricas, lo que obliga a fraccionar comprimidos para adultos, con los consiguientes riesgos asociados de dosificación.

Un primer estudio de farmacocinética poblacional realizado en el Hospital de Niños R. Gutierrez de Buenos Aires en 40 niños (2 a 12 años) mostró que los niños presentan excelente respuesta terapéutica y se observaron menores niveles en sangre de benznidazol a los reportados en adultos. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014, 22;8:e2907.

Estos datos fueron confirmados con un estudio multicéntrico con la red de investigación pediátrica (PEDCHAGAS) utilizando una formulación pediátrica de 12.5 mg con el apoyo de DNDi. En este estudio se incorporaron 81 niños (recién nacidos a 12 años) y se confirmó que a menor edad se observa menor concentración de BZ. Los niños pequeños presentaron elevadas tasas de curación lo que apoya la idea de que reducciones de dosis en adultos podrían disminuir el riesgo de eventos adversos sin afectar la respuesta terapéutica. Estos fueron los primeros estudios de farmacocinética de un medicamento para la enfermedad de Chagas en pacientes pediátricos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); # NCT00699387, # NCT01549236).

## LECHE MATERNA

No existe información sobre la transferencia de benznidazol o de nifurtimox a la leche materna, por lo que en este momento el tratamiento de la enfermedad de Chagas en mujeres que se encuentren amamantando se considera contraindicado. Sin embargo, es necesario estudiar más en detalle la transferencia de estas drogas a la leche materna. Por esto hemos realizado en el Hospital de Niños R. Gutierrez de Buenos Aires el estudio de pasaje de benznidazol(BZ) a leche materna. Se incluyeron 12 madres lactantes (edad X: 28.5 años). La dosis media de BZ fue de 5.66 mg/kg/día por 30 días, con seguimiento de la respuesta terapéutica por qPCR. Se midió BZ en leche materna y plasma por HPLC. Presentaron eventos adversos leves a moderados 5 pacientes; solo 1 madre,

por presentar hipersensibilidad severa en piel, debió interrumpir la lactancia. La concentración media de BZ en leche fue 3.7 mg/l (rango 0.3–5.9). La relación leche/plasma fue x: 0.99 (rango 0.3–2.8). La dosis relativa media de BZ recibida por el bebé, asumiendo una ingesta diaria de 150 ml/kg de leche, fue de 0.6 mg/kg, es decir, 12.3% de la dosis materna por kg de peso (rango 5.5-17%). No se observó evento adverso en los bebés, ni impacto atribuible al benznidazol en su conducta, alimentación y progreso de peso. Hemos iniciado un estudio similar con 12 madres que recibieron tratamiento con nifurtimox estando en evaluación las muestras recolectadas. Estos datos muestran que las madres pueden ser tratadas durante la lactancia dado que no existe riesgo para sus hijos. Estudio registrado en ClinicalTrials.gov (#NCT01547533).

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos sugieren que es posible modificar el tratamiento para obtener una respuesta adecuada en niños con una baja incidencia de eventos adversos, conducta que podría ser transferida al tratamiento de los adultos. También es esperable que nuestros resultados permitan el uso seguro de los medicamentos para el Chagas durante la lactancia.

ALTCHEH, JAIME; Parasitología, Hospital de Niños R. Gutiérrez de Buenos Aires,

GARCIA BOURNISSEN, FACUNDO; MOSCATELLI, GUILLERMO; MORONI, SAMANTA; BISIO, MARGARITA; BALLERING, GRISELDA; GONZALEZ, NICOLAS. Parasitología, Hospital de Niños R. Gutiérrez de Buenos Aires,

CARUSO, MARTIN; MIRANDA, MARIA ROSA; Hospital de Niños Dr. Quintana, Jujuy, Argentina

MONLA, CELIA; VAINA, CRISTINA; VALDEZ, MARIA; Hospital Materno Infantil, Salta, Argentina

MORAN, LUCRECIA; RODRIGUEZ, TERESA; LEDESMA PATIÑO, OSCAR; Centro de Chagas, Santiago del Estero, Argentina.

GUIDO MASTRANTONIO; ELENA MARSON, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Buenos Aires, Argentina

RIBEIRO, ISABELA, JAYME FERNANDEZ; DNDi

# TRAENA: TRATAMIENTO CON BENZNIDAZOL EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE CHAGAS CRÓNICA. UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA) A DOBLE CIEGO EN FASE 3

En la década del 90 un estudio longitudinal en una cohorte de más de 200 pacientes adultos observó que los pacientes tratados con benznidazol (BZN, Lab. Roche) presentaron menor evolución clínica vs los no tratados. Y más recientemente pacientes tratados con BZN mostraron reducción más negativización de los títulos de anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi* a tres años de seguimiento post tratamiento. Con el objetivo de demostrar el primer efecto mediante un ECA, el estudio TRAENA se inició el 2 de marzo del año 1999 y se realizó la apertura final del estudio por un Comité de Monitoreo Externo en diciembre de 2012. TRAENA es el primer ECA que se realizó en pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica, en una población entre 20 y 55 años de edad, con diferente grado de compromiso cardíaco, con residencia urbana en Buenos Aires y en áreas periféricas de la ciudad de Buenos Aires, la mayoría de los cuales habían nacido en áreas endémicas de Argentina y de países limítrofes como Bolivia y Paraguay.

Se evaluaron puntos finales primarios clínicos y secundarios serológicos y parasitológicos. Se realizó una aleatorización en bloques variables, estratificados por estadio clínico, a dos brazos (BZN y PL) con un N de 382 pacientes a cada brazo asignado. BZN y PL se administraron a la dosis de 5mg/kg/día por 60 días. La mediana de seguimiento post-tratamiento tuvo una variabilidad de 10,49 -10,88 años. La distribución por estadio clínico fue para estadio 0: 75% (N:286) y de 74% (N:284), estadio 1: 22,5% (N:86) y 22% (N:83), estadio 2: 2% (N:8) y 3% (N:12) y estadio 3: 0.5% (N: 2) y 1% (N: 3) para BZN y PL respectivamente.

En TRAENA, el BZN ejerció un efecto tripanocida, ya que fue capaz de eliminar los parásitos, efecto evaluado por indicadores serológicos como ELISA convencional (ELISAc) y ELISA F29, un antígeno recombinante de *Trypanosoma cruzi*, e indicadores parasitológicos mediante la cuantificación de la parasitemia por PCR en tiempo real (qPCR). En el grupo BZN, la ELISAF29 mostró negativización de los títulos en 46 % de los pacientes a 5 años post tratamiento, mientras que ELISAc mostró ese efecto en el 31,76% de los pacientes después de 7 años. La qPCR fue un indicador temprano del impacto terapéutico ya que la qPCR fue no detectable desde



los 8 meses post tratamiento. A 10 años de seguimiento ese efecto tripanocida no se asoció a diferentes eventos clínicos en BZN y PL ya que no se observó, a este tiempo del análisis, menor progresión o estabilidad clínica por la acción del BZN en los pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica. Estos y otros hallazgos controvertidos encontrados se discutirán en la publicación de **TRAENA**.

<sup>1</sup>R. Viotti y col. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with longterm follow-up. *Am Heart J* 1994, 127: 151-62.

<sup>2</sup>R. Viotti y col. Impact of Aetiological Treatment on Conventional and Multiplex Serology in Chronic Chagas Disease. *PLoS Negl Trop Dis* 2011, 5: e1314. doi:10.1371/journal.pntd.0001314

<sup>3</sup>E. Kuschnir y col. Evaluation of cardiac function by radioisotopic angiography, in patients with chronic Chagas cardiopathy. *Arq Bras Cardiol.* 1985; 45:249-56.

## EL TRATAMIENTO ETIOLÓGICO ANTI **TRYPANOSOMA CRUZI** COMO HERRAMIENTA DE CONTROL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS. TRATAMIENTO TRIPANOCIDA DE MUJERES INFECTADAS CON **T. CRUZI** Y SU EFECTO EN LA PREVENCIÓN DE CHAGAS CONGÉNITO

Históricamente la principal vía de adquisición de la infección por *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico de la enfermedad de Chagas, ha sido a través de insectos triatomínicos, endémicos en toda Latinoamérica. En los últimos años se han logrado importantes avances en la lucha contra estos vectores por lo cual, sumado a los controles en los bancos de sangre, se redujeron drásticamente las infecciones de *T. cruzi* por vía vectorial y transfusional. Por otra parte la vía de transmisión congénita del *T. cruzi* depende directamente de la presencia de mujeres infectadas en edad fértil, por lo cual debido a las migraciones de la población de áreas rurales a los centros urbanos, esta forma de transmisión de la infección puede ocurrir en regiones consideradas de baja o muy baja endemicidad y aún en países donde no se encuentra el vector.

Actualmente el tratamiento tripanocida con las drogas autorizadas, benznidazol o nifurtimox, está indicado para todos los casos agudos (vectorial, congénito, transfusional) y crónicos tempranos (niños hasta los 18 años en Argentina,

variando según las pautas de los diferentes países). En infectados crónicos adultos la administración del tratamiento se realiza con diferentes niveles de evidencia y fuerza de recomendación según la edad de los pacientes. En todos los casos hay una contraindicación de administrarlo durante el embarazo debido a la falta de evidencia de seguridad en relación a potenciales efectos teratogénicos, por lo cual hasta el momento no hay una estrategia de prevención de la transmisión congénita.

El tratamiento etiológico actúa a diferentes niveles de prevención: i) en la prevención primaria, cuando se trata principalmente a niños infectados en fase aguda o crónica, a través de la cura de la infección logrando la reducción de la cantidad de futuras madres, y donantes de sangre y órganos portadores del parásito, y evitando así la transmisión por sangre (congénita y por trasplantes); y ii) en la prevención secundaria, curando a las personas de las infecciones agudas o crónicas antes de que desarrollen algún daño orgánico. De esta manera, el objetivo del tratamiento específico es eliminar el parásito de la persona infectada, para evitar que desarrolle la enfermedad (cardíaca, digestiva u otra) y se interrumpa la cadena de transmisión.

Para aportar conocimiento sobre el efecto del tratamiento en la prevención primaria, desde el INP Fátala Chabén-ANLIS, efectuamos una observación publicada en 2009 (Sosa-Estani et al *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009 Sep-Oct;42(5):484-7) donde describimos que 32 hijos nacidos de 16 mujeres tratadas cuando ellas tenían entre 6 y 12 años de edad, no se observó ningún caso de infección en los niños. Luego del seguimiento de 14 años de las mujeres 87.5% de ellas fueron no reactivas para ELISA, 62.5% para HAI y 43.8% para IFI. Considerando el criterio de dos o tres pruebas serológicas no reactivas, 63% de las mujeres fueron no reactivas. Por otro lado solo en 12% demostró el fracaso terapéutico a través de la detección de ADN por PCR.

A fin de corroborar la hipótesis de la eficacia del tratamiento en la transmisión de Chagas congénito, se realizó un estudio multicéntrico para evaluar el efecto del tratamiento tripanocida en la prevención de Chagas congénito y comparar la evolución serológica y clínica entre madres con infección crónica *T. cruzi*, tratadas y sin tratar (1). Participaron de este estudio el INP Fátala Chabén-ANLIS junto al CeNDIE-ANLIS ambos en Buenos Aires, Argentina, y el CIEN-UNL de Santa Fe, Argentina. En el estudio se analizó la información contenida en las historias clínicas de los centros participantes de las mujeres con y sin tratamiento específico previo al embarazo y su descendencia.

**Luego de analizar 132 hijos de mujeres tratadas y 222 hijos de mujeres que no habían recibido el tratamiento en el pasado, se detectaron 20% de hijos infectados con T. cruzi provenientes de mujeres no tratadas, de los cuales se consideraron casos congénitos el 15,2% ya que no habían estado en zona endémica previamente al diagnóstico. Entre los 132 hijos de mujeres tratadas no hubo ningún caso de transmisión vertical. Esto significa que los hijos de madres no tratadas tienen alrededor**



**de 25 veces mayor riesgo de transmisión congénita que los hijos de mujeres tratadas.** Por otra parte, al evaluar la evolución serológica de las madres se observó que el 39% de las mujeres tratadas negativizó la serología mientras que esto no ocurrió en ninguna de las no tratadas.

Entre las mujeres tratadas, aquellas que habían recibido el tratamiento hasta los 15 años lograron la negativización en forma más temprana y en mayor proporción que las que fueron tratadas más tardíamente (64% vs 33% respectivamente). Los casos que mostraron alteraciones del ECG compatibles con miocardiopatía chagásica en madres tratadas y no tratadas fueron 1,2% and 13,5% respectivamente.

Posteriormente al estudio en el INP se presentó un caso de infección congénita de un hijo de madre tratada. Si bien esto no se observó en el estudio, plantea la existencia de esta posibilidad y la necesidad de realizar el estudio de diagnóstico de todos los hijos de madres infectadas.

## CONCLUSIONES

Con las observaciones del estudio mencionado se concluyó sobre la importancia del tratamiento tripanocida en mujeres antes del embarazo, tanto para la prevención primaria de nuevos casos a través de la vía congénita, interrumpiendo el ciclo de transmisión, así como en la prevención secundaria en la cura de la infección y prevención de la morbilidad de las mujeres tratadas.

<sup>1</sup> Trypanocide Treatment of Women Infected with *Trypanosoma cruzi* and Its Effect on Preventing Congenital Chagas. Diana L. Fabbro 1, Emmaria Danesi 2, Veronica Olivera 1, Maria Olenka Codebó 3, Susana Denner 1, Cecilia Heredia 2, Mirtha Streiger 1, Sergio Sosa-Estani 2, 3. PLOS Neglected Tropical Diseases. November 2014; Volume 8 (11) e3312. Disponible en <http://www.plosntds.org/article/info:doi/10.1371/journal.pntd.0003312>





# UNA VISIÓN DE LOS GESTORES: NOTA CONJUNTA DE LOS MIEMBROS DEL INCOSUR SOBRE ACCIONES DE ATENCIÓN Y TRATAMIENTO, DESAFÍOS FRENTE A LA VARIABILIDAD DE LOS SISTEMAS DE SALUD

CYNTHIA SPILLMAN, COORDINADORA DEL PROGRAMA NACIONAL DE CHAGAS EN ARGENTINA

## Se realizó una consulta a los Programas de Chagas de los países miembros del INCOSUR.

El presente informe describe la situación sobre la accesibilidad a la atención médica de los pacientes infectados por *T. cruzi* en tres países de la región, Argentina, Bolivia y Brasil.

En ellos, el diagnóstico y tratamiento es gratuito y se ofrece en todos los niveles de gobierno a través de los Ministerios de Salud de la Nación, Ministerios o Secretarías de Salud de Provincias/Departamentos/Estados y Municipios, según corresponda al país. La atención de los pacientes infectados o con patología leve, se realiza en todos los casos, en el primer nivel de atención y los pacientes con patología grave o complicaciones son derivados a niveles de mayor complejidad y especialización. Los tres países tienen normas o protocolos técnicos para referencia de los equipos de salud, respecto del manejo del paciente infectado.

En el caso de Argentina y Bolivia está priorizado el diagnóstico y tratamiento de Chagas congénito, agudo vectorial y crónico reciente infantojuvenil, en los tres niveles de atención. En población adulta, la atención para Chagas, se realiza a demanda. En Bolivia se crearon 6 Plataformas de Atención Integral de Chagas en adultos.

La compra de medicamento para tratamiento etiológico se realiza a nivel central, y se distribuye a Programas Provinciales/ Departamentales de Chagas o Secretarías de Salud Estadual en el caso de Brasil y estos a sus Redes de Salud locales.

Bolivia y Brasil utilizan como medicación de primera línea el Benznidazol (BZ) de 100 mg y 12,5 mg. que produce LAPEPE y Argentina el Bz (Abarax®) de 100 mg y 50 mg que produce ELEA. En casos de intolerancia o ineficacia del tratamiento utilizan el Nifurtimox (Nf) de 120 mg, de Bayer en caso de Brasil, donado por OPS y Argentina por compra directa.

Si bien Brasil y Argentina de los tres países, son los que tienen una mayor trayectoria en el diagnóstico y tratamiento de las personas infectadas, en Bolivia desde el 2004 al 2014 ha incrementado significativamente (de 1 a 108 establecimientos de I nivel de atención) las capacidades y el número de establecimientos de salud para el diagnóstico y tratamiento de Chagas.



## DESAFÍOS FRENTE A LA VARIABILIDAD DE LOS SISTEMAS DE SALUD

**ARGENTINA:** 1) Fortalecer las capacidades técnicas y operativas de los equipos locales de salud para mejorar el acceso al diagnóstico, tratamiento y vigilancia de los pacientes infectados por *T. cruzi* con énfasis en Chagas congénito, niños, adolescentes y mujeres en edad fértil; 2) Desarrollar métodos diagnósticos más sensibles que permitan detectar precozmente los niños que nacen con infección congénita; 3) Incorporar gradualmente la cobertura de las prácticas de diagnóstico y tratamiento de Chagas, por parte de la Seguridad Social;

**BOLIVIA:** 1) Incorporación gradual de diagnóstico y tratamiento de Chagas, a entidades de la Seguridad Social a corto plazo; 2) Extensión en la implementación de la capacidad resolutoria en Chagas, en la totalidad de establecimientos del Sistema Nacional de Salud, en los 9 departamentos del país.

**Brasil:** 1) incluir al paciente crónico en el ámbito de las acciones de vigilancia de la salud con el fin de ampliar el acceso al diagnóstico, el tratamiento y, por tanto, evitar las complicaciones potenciales y ofrecer al usuario una mejor calidad de vida; 2) mantener una vigilancia sensible en las zonas controladas de transmisión vectorial y 3) desarrollar estrategias efectivas para las regiones con nuevos estándares de emisión, con énfasis en el norte del país, donde hay un predominio de la transmisión oral.

# TEMAS DE ACCESO A LOS TRIPANOCIDAS: OPTIMIZACIÓN DE COMPUESTOS LÍDERES EN AMÉRICA LATINA (LOLA)

PROF. LUIZ CARLOS DIAS, INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (LQOS-IQ, UNICAMP)

En marzo de 2013, **DNDi** (Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas) inició una colaboración con el laboratorio de Química Orgánica Sintética en el Instituto de Química de la Universidade Estadual de Campinas (LQOS-IQ, Unicamp) coordinado por el Prof. Luiz Carlos Dias, con el objetivo de identificar compuestos químicos con potencial para el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la Enfermedad de Chagas. Este proyecto recibió la denominación de **LOLA** (por sus siglas en inglés de Lead Optimization Latin America). Para el caso específico de la enfermedad de Chagas, **DNDi** sugirió la síntesis de compuestos pertenecientes a la clase de las 3-cianopiridinas. Algunos compuestos pertenecientes a esta clase demostraron destacada actividad antichagásica en programas de cribado específicos en las bibliotecas de compuestos químicos. En líneas generales, los trabajos de síntesis se concentrarán en la preparación de análogos de dos prototipos, A y B.

Hasta el momento en el LQOS-IQ Unicamp fueron sintetizados 152 análogos del prototipo A e 16 análogos del prototipo B. Los compuestos sintetizados fueron enviados para validación biológica al Laboratorio de Química Medicinal e Computacional (LQMC) del Instituto de Física de la USP-São Carlos, coordinado por los Profesores Adriano Andricopulo e Glaucius Oliva así como al Laboratorio de Microbiología, Parasitología e Higiene (LMPH) de la Universidad de Ambéres, Bélgica\*.

En el LQMC, los compuestos son testeados para conocer su actividad antichagásica (*Trypanosoma cruzi*, cepa *Tulahuen C4 (lac z)*) *in vitro*. En el LMPH, además de los test de actividad antichagásica *in vitro*, se realiza un nuevo test de los compuestos frente a los agentes etiológicos de otras enfermedades tropicales parasitarias como la leishmaniosis visceral, malaria y tripanosomiasis africana. En el LMPH, también se valida la citotoxicidad *in vitro* de estos compuestos. Tres diferentes ensayos citotoxicológicos son realizados:

- Rat skeletal myoblasts Cells (L-6 Cells),
- Human Lung Fibroblast Cells (MRC-5 Cells) y
- Primary Mouse Macrophage Cells (PMM Cells)

Simultáneamente, los compuestos son enviados a AbbVie Inc\*, North Chicago, EUA, donde son realizados estudios de estabilidad metabólica de los compuestos, que incluyen test de conjugación proteica y estudios de resistencia a microsomas humanos y de ratas. Se realizó un score en base a los resultados de actividad biológica (IC50), metabolismo e citotoxicidad (todos *in vitro*) de los compuestos sintetizados y testeados. En este ranking, un total de 4 compuestos (1 análogo del prototipo A y 3 análogos del prototipo B) presentaron valores (*in vitro*) para los parámetros mencionados dentro de la ventana de relevancia farmacológica y fueron seleccionados para realizar nuevas pruebas en modelo animal. Estos compuestos fueron re-sintetizados ( $\geq 250$  mg) y enviados para a Wuxi\*, Shanghai, China, para el desarrollo de una formulación para la administración (preferentemente por vía oral).

En un paso siguiente los compuestos son sometidos a estudios de farmacocinética en ratones y, en caso favorable, son testeados en ratones infectados por *T. cruzi*, en estadio crónico de la Enfermedad de Chagas. Cabe resaltar, que el blanco biológico de las 3-cianopiridinas en estudio no son conocidas y las modificaciones estructurales efectuadas en ambos prototipos siguieron la estrategia basada en la experiencia de los consultores del proyecto, el Dr. Simon Campbell y el Dr. Dale Kempf, de AbbVie.

Dos compuestos líderes preparados en nuestro laboratorio fueron enviados para la Unidad de Fármacos de la Universidad de Dundee, Escocia (vía GSK Tres Cantos, España), que fueron testeados en un ensayo CYP51 y los resultados iniciales indican que el mecanismo de acción primario de la serie de las cianopiridinas contra *T. cruzi* no involucra la inhibición del CYP51.

Otros dos compuestos fueron enviados al Instituto Suizo de Enfermedades Tropicales y Salud Pública\*, Basilea, Suiza, para estudios de identificación de diana biológica no parasita de las 3-cianopiridinas. La identificación del alvo o diana biológica es un pre-requisito para una eventual futura modificación estructural de los prototipos de forma racional y planeada.

# DESCUBIERTA Y DESARROLLO DE NUEVOS PRODUCTOS TERAPÉUTICOS:

## MARIDAJE Y CIENCIA **BERENICE PROJECT** (**BENZNIDAZOL AND TRIAZOL RESEARCH GROUP FOR NANOMEDICINE AND INNOVATION ON CHAGAS DISEASE**)

### DESCRIPCIÓN DE LA INICIATIVA

**BERENICE** es un proyecto europeo de investigación, coordinado por el Hospital Universitario Vall d' Hebron y su Instituto de Investigación (VHIR, Barcelona, España). Para la realización del proyecto se ha formado un consorcio que reúne a 8 socios europeos y latinoamericanos.

Iniciado a finales del año 2012, este proyecto de 5 años de duración cuenta con el apoyo de la Comisión Europea en el marco del Programa de Trabajo de Innovación de la Salud del 7º Programa Marco.

El objetivo principal del proyecto es desarrollar un nuevo medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Chagas que sea más eficaz, menos tóxico y más barato que el tratamiento utilizado actualmente. Para lograr este objetivo se utilizará nanotecnología.

En el marco del proyecto también está prevista la publicación de un libro monográfico sobre de enfermedad de Chagas y varios artículos de relevancia científica, la realización de múltiples estudios in-vitro e in-vivo y la ejecución de numerosos ensayos clínicos.

### ¿POR QUÉ BERENICE?

Berenice Soares de Moura fue la primera niña diagnosticada de enfermedad de Chagas por el Dr. Carlos Chagas (1909). Ella nunca recibió ningún tipo de tratamiento, ya que no existía ninguno por entonces. Berenice representa la salida del ostracismo de una enfermedad olvidada. Es el inicio de la esperanza para los pacientes que padecen la enfermedad.

### INNOVACIÓN EN NANOTECNOLOGIA

La encapsulación de benznidazol utilizando nanotecnología generará un nuevo sistema de administración del fármaco. Este nuevo enfoque permitirá una liberación de medicamento directamente en el espacio intracelular, lo que incrementará la concentración del fármaco en el tejido y evitará efectos secundarios. Como resultado se obtendrá un mejor perfil tóxico debido a una menor cantidad de benznidazol utilizado.

### RESULTADOS ESPERADOS

El proyecto **BERENICE** permitirá desarrollar una intervención de bajo coste con un importante impacto coste-efectivo que puede ser implementada durante el período del proyecto y por lo tanto tener un efecto inmediato en el control de la enfermedad de Chagas en los países endémicos y no endémicos.

- **Avances científicos:** un mejor conocimiento de las nanocápsulas (SUV, SLN) que actuarán como dispositivos de liberación del principio activo encapsulado.
- **Desarrollo de Nanomedicina:** el conocimiento generado y los productos desarrollados en el ámbito de **BERENICE** conducirán a terapias nuevas y coste-eficaces para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, y que también podrán ser utilizadas para otros fines.
- **Impacto en la Salud Pública:** un tratamiento más eficaz, menos costoso y más seguro aumentará el número de pacientes tratados.
- **Impacto en las PYME** (Pequeñas Medianas Empresas): la iniciativa aumentará la competitividad europea de la industria de la salud.





## DESCUBIERTA Y DESARROLLO DE NUEVOS PRODUCTOS TERAPÉUTICOS:

# ACTUALIZACIONES DE LA RED NHEPACHA. BIOMARCADORES DE EFICACIA TERAPÉUTICA

MARÍA JESÚS PINAZO DELGADO.

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD INTERNACIONAL DE BARCELONA (CRESIB)-INSTITUTO DE SALUD GLOBAL (ISGLOBAL)

**Que la enfermedad de Chagas es una enfermedad olvidada no es noticia.** Como sucede en otras enfermedades desatendidas, la carencia de investigación aplicada afecta de forma directa en la atención de los pacientes.

Hasta hace unos años ha existido un déficit de interés y conocimiento en cuanto al desarrollo de nuevos medicamentos y marcadores tempranos de eficacia terapéutica. Desde la **Red NHEPACHA**, cuyo objetivo es el desarrollo de nuevas herramientas para el diagnóstico y manejo de personas con infección por **T. cruzi**, se ha colaborado junto con otras iniciativas en fortalecer estas líneas de investigación.

Los biomarcadores de respuesta terapéutica son necesarios para mejorar el manejo de la enfermedad en dos sentidos: dar respuesta a los pacientes que han recibido tratamiento con los fármacos ya existentes acerca de la eficacia del mismo en un breve periodo de tiempo, y hacer viable la investigación de nuevos fármacos, ya que no existen en la actualidad marcadores validados de respuesta terapéutica precoz.

El propósito inicial de la red ha sido definir el estado del arte sobre los biomarcadores de eficacia terapéutica del tratamiento específico de la enfermedad de Chagas. El resultado ha sido la publicación de dos artículos de revisión.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24247135>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621252>

En estas revisiones se evidencia la existencia de diversos biomarcadores de diagnóstico para las diferentes fases de la enfermedad, que evalúan tanto la respuesta del hospedador como la presencia del parásito en el organismo. Entre estos biomarcadores, algunos han sido probados para evaluar la respuesta terapéutica a los fármacos antiparasitarios específicos.

Sin embargo, las diferentes moléculas y técnicas desarrolladas para este fin se encuentran en diferentes estados de evaluación. Pese a que algunas de ellas presentan prometedores resultados preliminares, es necesario conocer más acerca del comportamiento de las mismas ante diferentes situaciones clínicas.

La **Red NHEPACHA** está generando diferentes protocolos de investigación de biomarcadores de respuesta terapéutica a través de los diferentes equipos de trabajo que la conforman. Esta red, integrada por 13 grupos de investigadores de nueve países diferentes, permite, además de un foro continuo de discusión de expertos en este tema, probar la utilidad de los biomarcadores en diferentes contextos clínicos y epidemiológicos.



## FEXINIDAZOL FASE II. PRUEBA DE CONCEPTO (POC)

Los resultados preclínicos con fexinidazol mostraron que el perfil de seguridad y actividad en modelos animales crónicos y agudos de la enfermedad respalda su evaluación clínica en pacientes.

En julio de 2014, el ensayo de prueba de concepto de Fase II iniciado en Bolivia para determinar si al menos uno de los seis regímenes de dosificación de fexinidazol administrados por vía oral a 1200 mg/día o 1800 mg/día durante dos, cuatro u ocho semanas (período de administración más largo que el del estudio TAH Fase II/III) son eficaces y seguros comparados con el placebo a la hora de eliminar la parasitemia de *T. cruzi* en pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica. Tras reclutar a 47 participantes en octubre de 2014, se detectaron ciertos problemas de seguridad y tolerabilidad.

DNDi, los equipos investigadores y el Comité de seguridad de datos revisaron todos los datos y acordaron finalizar el ensayo sin incluir a los participantes adicionales. La revisión de seguridad no identificó la misma frecuencia o severidad de acontecimientos adversos para otras indicaciones de fexinidazol.

*Plataforma de atención integral para pacientes con enfermedad de Chagas, Tarija y Cochabamba (Bolivia); Laboratorio de biología molecular (BioMol) - Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia; Universidad Mayor de San Simón, Bolivia; Universidad Autónoma Juan Misael Saracho, Bolivia; Colectivo de Estudios Aplicados y Desarrollo Social (CEADES), Bolivia; Centro de Investigación en Salud Internacional de Barcelona (CRESIB), España; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INGEBI/CONICET), Argentina; PhinC, Francia; JSS Medical Research, Canadá; Cardiabase, Francia; CREAPHARMA, Francia*





# COALICIÓN GLOBAL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

## CAMINOS PARA CAMBIAR EL PARADIGMA DE ACCESO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES QUE VIVEN CON LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

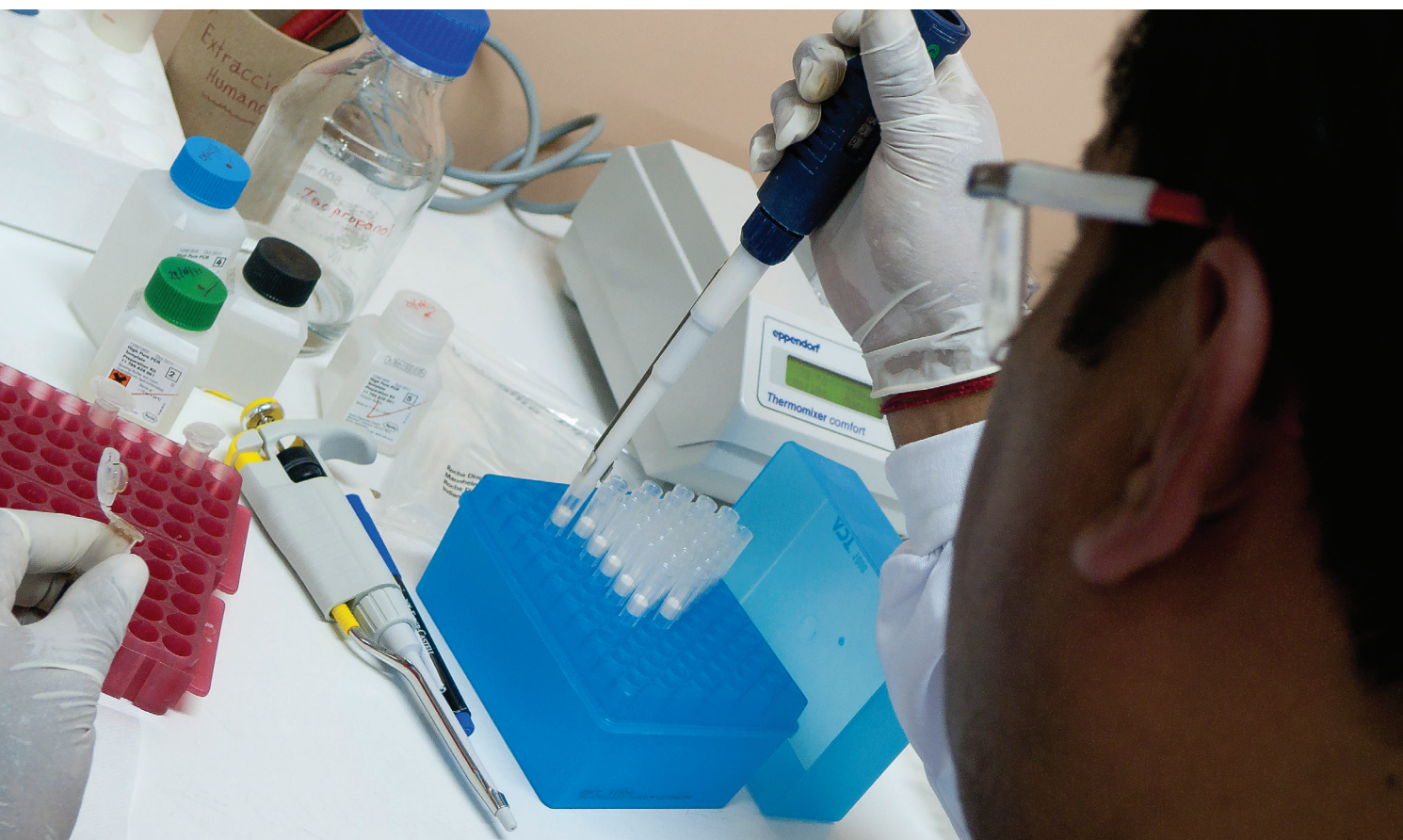
De las 10 millones de personas que viven con la enfermedad de Chagas, más del 99% no son tratadas. La Coalición Global de la Enfermedad de Chagas fue creada en Nueva York en diciembre de 2012 con el objetivo impulsar el acceso al diagnóstico y tratamiento de pacientes con el mal de Chagas y fomentar los esfuerzos globales para estimular la producción de nuevas herramientas para combatir la enfermedad.

La alianza fue creada por iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi, por sus siglas en inglés); Instituto de la Salud Global (ISGlobal); Fundación Mundo Sano; CEADES; Sabin Vaccine Institute ; Baylor College of Medicine y Texas Childrens Hospital y National School of Tropical Medicine at Baylor College of Medicine. La misma cuenta con el apoyo de Médicos Sin Fronteras y la Fundación Carlos Slim y busca combinar esfuerzos y experiencia en busca de una mayor colaboración a los esfuerzos de la Organización Mundial y Panamericana de La Salud.

La Coalición de Chagas concentra su actuación en identificar junto a investigadores, médicos, representantes de organizaciones involucradas con las enfermedades olvidadas (como el Chagas) sectores académicos y representantes de programas de salud de los países endémicos, medidas para que se diagnostique y ofrezca tratamiento a las personas infectadas, garantizando la calidad y disponibilidad.

Entre estas medidas, se destacan la identificación de las personas en riesgo y seguimiento de las recomendaciones del tratamiento etiológico para los pacientes en fase aguda, indeterminada y crónica emitida por la Organización Mundial de la Salud, así como garantizar estos procedimientos en el sistema primario de salud. Dar más visibilidad a la cuestión, colaborando en la difusión del problema y de su solución, y brindando apoyo a los más necesitados, es un deber de todos.

Entre en contacto: [chagas@chagascoalition.org](mailto:chagas@chagascoalition.org)





# PLATAFORMA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN CHAGAS

El año 2014 fue un año de transición para la Plataforma de Investigación Clínica en Chagas.

Los resultados de la encuesta de desempeño que se presentaron en abril motivaron una revisión de los objetivos de la Plataforma con un mayor involucramiento en temas relacionados con el acceso al tratamiento de las personas afectadas por la enfermedad, al mismo tiempo que se desarrollaron siete reuniones técnicas y de formación donde participaron en su conjunto 318 personas. Las reuniones fueron las siguientes:

- Reunión de expertos sobre el tema “Nuevos Regimenes de Tratamiento con Benzonidazol”. (Enero 2014)
- Reunión del Grupo NHEPACHA (Marzo y Agosto 2014)
- Reunión Anual de la Plataforma de Investigación Clínica en Chagas (Agosto 2014)
- Taller sobre “Lecciones Aprendidas en Ensayos Clínicos” (Agosto 2014)
- Taller sobre “Modelos Animales en I+D en enfermedad de Chagas” (Agosto 2014)
- Taller de Chagas Congénito en el InDRE / Secretaría de Salud de México
- Revisión del TPP (Marzo 2015)

La Reunión Anual se desarrolló el 8 y 9 de agosto en la Ciudad de México como un evento satélite del **XIII ICOPA (International Congress of Parasitology)**. En la reunión plenaria participaron mas de 120 personas y se presentaron los logros de la Plataforma en sus cinco años de existencia, las contribuciones alcanzadas en la Investigación Clínica; así como las novedades de los estudios clínicos y pre-clínicos en curso en Chagas. **Mundo Sano** y **Médicos Sin Fronteras** compartieron los proyectos implementados en la región y la Federación de Pacientes difundió su plan de acción.



En el área de manejo clínico de pacientes se discutieron temas relacionados a Chagas Congénito y Actualización del manejo del paciente crónico. Los asistentes pudieron conocer las nuevas herramientas del website **"InfoChagas"** y en el cierre se debatió sobre el contexto actual de la enfermedad. La próxima reunión anual tendrá lugar en Buenos Aires - Argentina, en el mes de agosto de 2015.



DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS MIEMBROS DE LA PLATAFORMA

#### LA PLATAFORMA EN CIFRAS:

- NUMERO DE MIEMBROS: **322**
- PARTICIPANTES DEL WEBFORUM: **253**
- PAISES: **22** (BRASIL 58, ARGENTINA 31, BOLIVIA 20, ESPAÑA 16, ESTADOS UNIDOS 13, VENEZUELA 8; SUIZA 8; MEXICO 7)
- TOTAL DE CONTRIBUCIONES AL WEBFORUM: **717**

**DNDi** AMÉRICA LATINA  
Drugs for Neglected Diseases Initiative  
Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas

Publicado por la iniciativa  
Medicamentos para  
Enfermedades Olvidadas

Rua Santa Heloisa, 5  
Rio de Janeiro - RJ, Brasil. 22460-080  
Tel: +55 21 2215-2941 [www.dndi.org.br](http://www.dndi.org.br)

15 Chemin Louis- Dunant  
1202 Geneva Switzerland  
Tel: +41 22 906 9230 [www.dndi.org](http://www.dndi.org)