

CHAGAS



INVESTIGACIÓN PARA ENFERMEDADES OLVIDADAS
ES LA HORA DE TRATAR
ENFERMEDAD DE CHAGAS!

Marzo
2010
Nº19

La iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi) es una organización independiente, sin fines de lucro, que trabaja en la investigación y desarrollo de nuevos y mejores tratamientos para las enfermedades olvidadas tales como la leishmaniasis, la tripanosomiasis humana africana, la enfermedad de Chagas y la malaria. DNDi fue fundada en 2003, por 7 organizaciones de diferentes países: la Fundación Oswaldo Cruz, de Brasil, el Consejo para la Investigación Médica de la India, el Instituto de Investigaciones Médicas de Kenia, el Ministerio de Salud de Malasia y el Instituto Pasteur de Francia. Médicos sin Fronteras (MSF) y el Programa Especial de Investigación y Entrenamiento sobre Enfermedades Tropicales (TDR) de la OMS que actúa en calidad de observador permanente de dicha iniciativa.

DNDi informativo

Editorial

¡Es Hora de tratar la Enfermedad de Chagas!

La enfermedad de Chagas mata silenciosamente. Se estima que 14.000 personas mueren por año y muchos de ellas sin saber siquiera que sufrían de la enfermedad. En los países de América del Sur y América Central, donde la enfermedad es endémica, hay de 8 a 15 millones de personas infectadas. Como consecuencia, Chagas tiene un significativo impacto socioeconómico y es la enfermedad parasitaria más importante del continente americano.

El médico brasileño Carlos Chagas fue quien describió la enfermedad hace más de 100 años y, aunque se ha adelantado mucho, no existe todavía un tratamiento efectivo para la enfermedad. Sigue siendo una de las enfermedades, causadas por parásitos kinetoplástidos, más olvidadas y que menos fondos reciben en todo el mundo. De los 139 millones de dólares destinados en 2008 a financiar estudios de este tipo de parásitos, 41,5% fue dedicado a la leishmaniasis, 24,8% a la enfermedad del sueño y solamente 11,2% a Chagas.

Es necesario emprender acciones y tomar medidas urgentes que posibiliten el diagnóstico y permitan el acceso de los pacientes al tratamiento además de impulsar la investigación y el desarrollo.

En 2009, DNDi y sus socios lanzaron la campaña "¡Despierta! ¡Es hora de tratar la Enfermedad de Chagas!" con los siguientes objetivos:

- Crear conciencia sobre la enfermedad
- Romper el silencio que la rodea
- Impulsar la I+D de nuevas herramientas para tratarla

Como parte de esta campaña, DNDi, Médicos Sin Fronteras y el Programa de Salud Pública de la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA), convinieron celebrar un simposio sobre la enfermedad de Chagas, en dicha ciudad. Los participantes estuvieron de acuerdo en que había necesidad de tomar medidas urgentes y concretas. También en octubre de 2009, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) adoptó la resolución de eliminar las enfermedades olvidadas, incluyendo la de Chagas. Se trata de un paso importante, sin embargo podría reforzarse con otras medidas tales como la inclusión de fondos para los programas de lucha contra la enfermedad en la Iniciativa Global para la Salud del Gobierno de los Estados Unidos.

Sin duda se están realizando esfuerzos. Sin embargo, debe hacerse mucho más para que los pacientes tengan finalmente acceso a tratamientos de bajo costo, seguros y eficaces.

ENFERMEDAD DE CHAGAS

CHAGAS: Incentivo a la I+D para mejores tratamientos

Uno de los objetivos de la iniciativa Medicamentos para las Enfermedades Olvidadas (DNDi) es desarrollar nuevos y mejores tratamientos para la enfermedad de Chagas. Su portafolio incluy proyectos a corto plazo a los pacientes de pediatría y de largo plazo que potencialmente beneficiarán a una población de pacientes en fase crónica.

Aunque la enfermedad fue descubierta hace más de 100 años por el brasileño Carlos Chagas, desde entonces, han sido muy pocas las inversiones en la investigación y desarrollo de un tratamiento eficaz. Para encarar esta necesidad tan insatisfecha, DNDi ha reunido fondos de donantes públicos y privados y ha constituido asociaciones de colaboración con una cantidad de instituciones, con la finalidad de desarrollar tratamientos para Chagas.

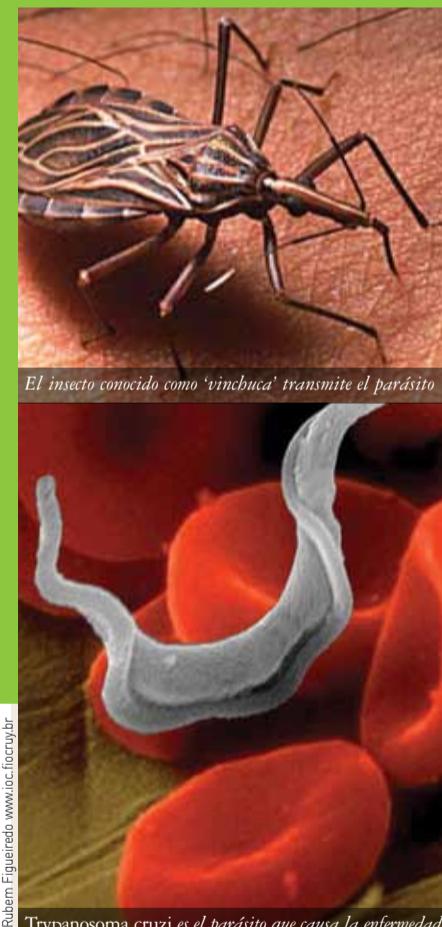
tigación clínica existentes, a través de una plataforma que sustenta importantes ensayos clínicos de alto nivel.

Descubrimiento de Medicamentos

Entre los elementos clave del proceso de descubrimiento de medicamentos se pueden mencionar los siguientes:

- Abordaje centrado en la obtención de compuestos: acceso a compuestos químicos

RESEÑA SOBRE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS



© Rubem Figueiredo www.iucr.fiocruz.br

El insecto conocido como 'vinchuca' transmite el parásito Trypanosoma cruzi es el parásito que causa la enfermedad

La enfermedad de Chagas es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) y transmitida por insectos conocidos con el nombre de "vinchucas".

La enfermedad tiene dos fases: Aguda que es por lo general asintomática o no detectable debido a que presenta síntomas no específicos, como fiebre, mal estar, linfadenopatía (afecta los nódulos linfáticos) y hepatosplenomegalia (agrandamiento del hígado y bazo), que desaparecen espontáneamente en algunas semanas. Crónica: afecta el corazón y el tracto gastrointestinal y si no se la trata puede causar la muerte. Alrededor de 8 millones de personas en América Central y América del Sur están infectadas con la enfermedad de Chagas. Esta enfermedad mata a más personas en la región que cualquier otra enfermedad parasitaria, incluso que la malaria. A través de las corrientes migratorias se ha extendido a Australia, América del Norte, Japón y Europa.

Llenar las brechas existentes en los proyectos en curso

DNDi ha adoptado un conjunto equilibrado de objetivos para confeccionar el portafolio de la enfermedad de Chagas y, trata de perfeccionar los tratamientos ya existentes mediante el desarrollo de nuevas formulaciones que se adaptan mejor a los pacientes. Para responder a las necesidades de corto y mediano plazo de los pacientes, DNDi trata de encontrar medicamentos alternativos a través de substitución terapéutica. En el largo plazo habrá que desarrollar nuevas entidades químicas que se adapten al perfil del producto que se tiene como meta. Asimismo, DNDi se dedica a fortalecer las capacidades de inves-

diversos, a clases específicas de fármacos y clases de inhibidores, así como también a la prospección de datos a través de la concreción de asociaciones varias con instituciones y laboratorios farmacéuticos.

- Selección de compuestos: A fin de garantizar que los resultados de las selecciones desarrolladas en diferentes lugares se puedan comparar, se utilizan centros de referencia dedicados a la selección en los que se desarrollan procedimientos operativos estándar para la selección y confirmación de hits (compuestos activos). La limitada producción de metodologías y centros de selección disponibles ha representado un gran desafío.



Isabela Ribeiro
Gerente Senior de Proyectos DNDi, Brasil



Eric Chatelain
Gerente Senior de Proyectos DNDi, Suiza

Como parte de una asociación que se encuentra a la vanguardia en términos de desarrollo tecnológico, DNDi y el Instituto Pasteur de Corea (IPK) han desarrollado una plataforma de selección, de alto rendimiento, con base visual (HTS, según sus siglas en inglés) para el *Tripanosoma cruzi* de tipo salvaje. Dicha plataforma ofrece la posibilidad de identificar con rapidez series químicas y compuestos activos prometedores que puedan ser candidatos a medicamentos. Esta es una tecnología que ya ha sido desarrollada con éxito por DNDi en el IPK para la selección de compuestos contra el parásito intracelular *Leishmania*.

- Optimización de series la partir de la selección y hasta llegar a ser candidatos a medicamentos: A finales del 2008, se estableció un consorcio para la optimización de compuestos líderes – la Optimización de Compuestos Líderes – que permitiera obtener una respuesta rápida y tuviera como meta optimizar la eficacia antiparasitaria de los compuestos

• • •

(CONTINÚA EN LA PÁGINA 2)

Perfil del Producto Objetivo para el mal de Chagas

- Un nuevo tratamiento para adultos y niños para las fases agudas y crónicas
 - la prioridad consiste en una formulación pediátrica que sea útil frente a las especies de parásitos de todas las regiones
- Un perfil de mejor seguridad que el que poseen los medicamentos en existencia y que, idealmente, requiera poco o ningún monitoreo
- Un perfil de eficacia igual o mejor que el de los medicamentos existentes
- Tratamiento fácil de usar
 - Idealmente menor de 30 días
 - Uso oral
 - preferentemente una vez al día, idealmente a sin necesidad de internar a los pacientes
- Económicamente Asequible
- Estable en climas tropicales

•••

líderes y a la vez abordar sus propiedades de Distribución, Metabolismo, Farmacocinéticas (DMPK) y mejorar su seguridad. Este consorcio está constituido por equipos formados por químicos, farmacéuticos, y especialistas en parasitología, e incluye a instituciones con sede en Australia – las Universidades de Epichem, Murdoch y Monash– y en Brasil la Universidad Federal de Ouro Preto (UFOP).

Dando respuesta a las necesidades más urgentes

Para minimizar los riesgos y la duración de la I+D, se evalúan compuestos que ya están registrados o que se encuentran en fase de desarrollo clínico para otras indicaciones. Estos compuestos tienen actividad demostrada *in vitro* y/o *in vivo* con respecto al Mal de Chagas. Durante casi 20 años, la biosíntesis del ergosterol ha sido reconocida como un objetivo potencial para el tratamiento contra el *T.cruzi*, aunque con limitada información y resultados no concluyentes. Ha surgido una nueva generación de triazoles antifúngicos tan prometedores como tratamientos alternativos como los agentes anti-tripanosomales. Un acuerdo con la empresa farmacéutica japonesa Eisai le permite a DNDi asumir la responsabilidad para el desarrollo clínico de uno de dichos compuestos, un pro-fármaco del revuconazol, denominado E1224 (ver también página 3).

Desde la década del 90, existe un consenso para el diagnóstico y tratamiento de niños

y adolescentes que se encuentran en el inicio de la fase crónica de la enfermedad de Chagas.

Los medicamentos que actualmente se dispone, están formulados como comprimidos para adultos, y no han sido adaptados al peso de los niños. Para tratar a éstos es necesario utilizar formulaciones extemporáneas y fraccionar los comprimidos: esto aumenta el riesgo de administrar dosis inapropiadas y la preocupación con respecto a la seguridad – en particular con respecto a niños muy pequeños o mal nutridos – y puede reducir la eficacia.

Mediante un acuerdo firmado en 2008 entre DNDi y el Laboratorio Farmacéutico del Estado de Pernambuco (Lafepe) se pondrá a disposición a precio de costo la primera formulación pediátrica del benznidazol, el medicamento más empleado para el tratamiento del Mal de Chagas (más informaciones en la página 3)

Investigaciones clínicas – haciendo frente a los desafíos

Fuera de los proyectos específicos destinados al desarrollo de medicamentos, DNDi está trabajando para abordar una serie de temas clave relacionados con la investigación clínica:

- **Temas metodológicos para la evaluación de pruebas de concepto en la enfermedad de Chagas:** El largo período para la seroconversión después de eliminado el parásito ha presentado un desafío en la evaluación de la respuesta al tratamiento. En los últi-

mos años un creciente número de datos ha apuntado hacia un fuerte argumento biológico a favor del uso de resultados parasitológicos como marcadores substitutos de la respuesta terapéutica en la enfermedad de Chagas. Se acaba de completar un estudio patrocinado por TDR para la estandarización y validación de la prueba cualitativa de la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR, según sus siglas en inglés) con respecto al *T. cruzi*. Ello representa un valioso primer paso hacia su implementación en futuros ensayos clínicos. Es necesario desarrollar más trabajos para validar la PCR cuantitativa y definir mejor los procedimientos para su utilización en estudios de medicamentos.

- **Identificación de establecimientos para ensayos clínicos:** los establecimientos donde se desarrollan los ensayos clínicos deben ser identificados a fin de asegurar el reclutamiento adecuado de pacientes en diferentes fases de la enfermedad y que están infectados con distintas cepas de *T. cruzi*. De este modo se garantiza que se implemente los ensayos clínicos de acuerdo con los estándares internacionales.

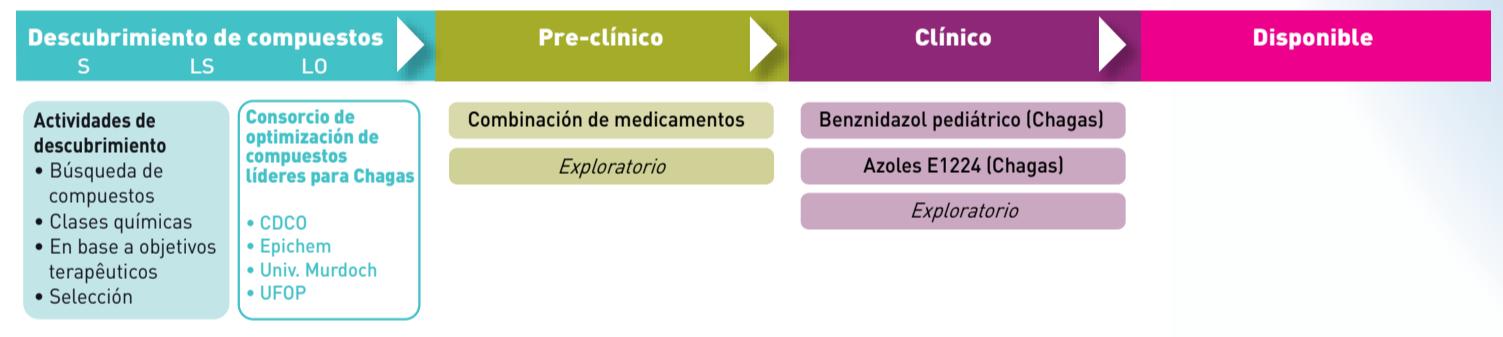
- **Consolidación de la investigación clínica:** la Plataforma de la Enfermedad de Chagas fue lanzada en colaboración con varios socios en el año 2009 (ver también página 5). ■



Según la OMS, el número de casos ha aumentado en los últimos años



Proyectos DNDi - Enfermedad de Chagas - Panorama 2010



Candidatos a tratamientos prometedores: Derivados del Triazol

Hoy en día se dispone de dos medicamentos para el tratamiento de Chagas – el benznidazol y el nifurtimox – que se sabe tienen sus limitaciones. Existe una falta de opciones, en especial con respecto a la fase crónica de la enfermedad. Medicamentos antifúngicos existentes han demostrado actividad prometedora frente al agente patógeno de esta enfermedad. DNDi ha estado realizando negociaciones con empresas farmacéuticas a fin de producir cambios y traer esperanzas a los pacientes tan pronto como sea posible. El antifúngico comercializado – posaconazol (Noxafil ®, Schering-Plough) – ha sido uno de los azoles más prometedores. Demostró inducir la cura parasitológica en ratones con infecciones en fase aguda y crónica, inclusive en las cepas resistentes al benznidazol. Las desventajas que presenta son la naturaleza compleja de la molécula, con una síntesis y formulación que resultan onerosas, al igual que su precio actual. DNDi ha llevado a cabo negociaciones con Schering Plough desde el 2006. Lamentablemente no se han logrado acuerdos sobre el protocolo y las cuestiones de acceso. Otros dos derivados del triazol, el rauvconazol [en colaboración con la empresa farmacéutica Eisai, ver recuadro] y el TAK-187 [en colaboración con la empresa farmacéutica Takeda] han demostrado también resultados alentadores tanto *in vitro* como *in vivo*. Ambos productos han completado los ensayos de la Fase I y son considerados buenos candidatos para realizar evaluaciones para potenciales tratamientos.■

Aunando fuerzas para combatir Chagas

Un nuevo acuerdo firmado en marzo de 2010 en Barcelona, España, entre DNDi, el Centro de Investigación en Salud Internacional de Barcelona (CRESIB) y la Fundación Clinic para la Investigación Biomédica (FCRB por su sigla en catalán), fortalecerá y permitirá un avance con respecto a la investigación clínica en la enfermedad de Chagas. El interés común de DNDi, CRESIB y FCRB es ofrecer tratamientos baratos y de forma sostenibles para las enfermedades olvidadas. Su objetivo es establecer y promover proyectos de investigación clínica en forma conjunta para maximizar el impacto de los recursos, aprovechando las respectivas experiencias, estructuras y contactos para avanzar en el sentido de encontrar un tratamiento eficaz para la enfermedad de Chagas. Recientemente DNDi ha incluido en su cartera un acuerdo con la empresa japonesa Eisai con el objetivo de desarrollar un promisorio candidato a medicamento, el E 1224. En una segunda etapa, este compuesto entrará en la fase II de ensayo clínico en Cochabamba, Bolivia. Esta colaboración aumenta la posibilidad de éxito al reforzar las capacidades de investigación, primero en Bolivia y también en el Hospital Clinic de Barcelona.

NUEVA FORMULACIÓN



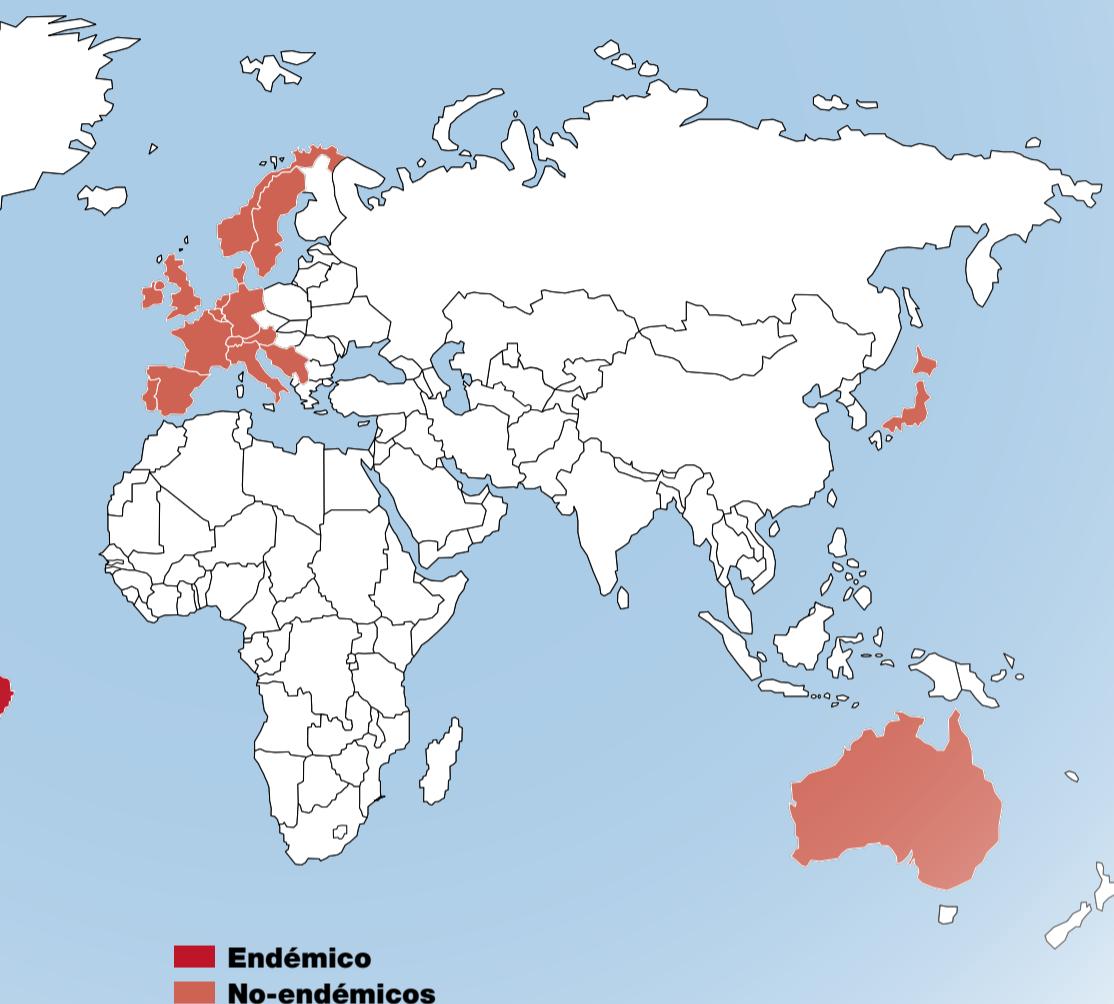
© Centro de Pesquisas René Rachou - Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz

La enfermedad de Chagas afecta principalmente a los más

100 millones de personas en riesgo en todo el mundo



La falta de diagnóstico que sea eficiente y rápido en Bolivia reduce el acceso, ya que sólo puede hacerse cuando existen laboratorios especializados



ACERCA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas se transmite principalmente a través del insecto de la familia de los Reduviídeos, conocido como vinchuca. Es endémica en 21 países de América Latina. Un promedio de 14.000 personas mueren por año, y entre 8-15 millones son portadoras de la enfermedad. Sin tratamiento, una tercera parte de estas personas desarrollará complicaciones cardíacas o intestinales potencialmente fatales.

¿Cuáles son los síntomas?

- La enfermedad tiene dos fases clínicas: **La fase aguda que frecuentemente sigue no siendo reconocida ya que se manifiesta a través de síntomas no específicos** tales como fiebre, malestar, linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia. Estos síntomas se resuelven espontáneamente en hasta seis semanas. **En esta fase, mueren entre 2% y 8% de los niños infectados.** La segunda **fase crónica** tiene lugar en dos etapas: **fase crónica asintomática "indeterminada"**, durante la cual los pacientes pueden transmitir el parásito (por ejemplo, a través de transfusiones de sangre o transmisión de madre a hijo) sin que se manifiesten signos de la enfermedad. Esta fase puede durar décadas. **Luego entre un 10% a un 30% de estos pacientes ingresan en la fase crónica sintomática, en la cual desarrollan complicaciones de orden cardíaco o gastrointestinal.**

¿Cuál es el impacto de la enfermedad de Chagas?

- Chagas es una de las principales causas de cardiomiopatía infecciosa a nivel mundial y en América Latina, muere más gente debido a ella que a causa de otras enfermedades provocadas por parásitos, inclusive que la malaria. Mayormente afecta a la gente de pocos recursos materiales que vive en zonas rurales o en las afueras de los centros urbanos.

¿Qué tratamientos existen actualmente y cuáles son sus limitaciones?

- A menudo, los pacientes crónicos requieren el uso de marcapasos, desibriladores implantables y, en determinados casos, necesitan someterse a un transplante de corazón. Muchos mueren en forma repentina. **De acuerdo con la OMS, el número de casos diagnosticados ha ido en aumento en los últimos años.** Esto se debe a una creciente migración con casos también en países y regiones clasificadas como no endémicas: **Australia, Europa, Japón, y los Estados Unidos de América.** En estos países existe un mayor riesgo de transmisión de a través de transfusiones de sangre, infecciones congénitas, y transplantes de órganos. ■

EL CAMINO POR DELANTE

ESTACIÓN PEDIÁTRICA PRÓXIMA A LANZARSE



Una formulación pediátrica del benznidazol se pondrá disponible a principios de 2011

El benznidazol, uno de los dos únicos productos registrados para la enfermedad de Chagas, puede ser altamente eficaz para el tratamiento de niños. Sin embargo, hasta la fecha no existen formulaciones pediátricas. Se han estudiado distintos abordajes con el objetivo de desarrollar una nueva formulación pediátrica, que sea asequible, que se adapte a la edad, y fácil de administrar. La DND*i* y el Laboratorio Farmacéutico Brasileño de Pernambuco (Lafepe) firmaron, en 2008, un acuerdo de desarrollo de la primera formulación pediátrica de benznidazol que sea dispersable. Mientras que Lafepe se hace cargo de conducir la producción, DND*i* asiste en la registración del medicamento ante las autoridades gubernamentales, desarrolla las estrategias de distribución, y brinda asistencia con relación a la tramitación de la pre-calificación del producto ante la Organización Panamericana de la Salud (OPAS). Utilizando como guía las dosis actualmente recomendadas de benznidazol, las prácticas de dosificación, las edades de los pacientes y los perfiles de peso corporal, obtenidos en 10 centros donde se tratan niños con infecciones de *T. cruzi*, el equipo ha logrado determinar la formulación, la concentración y el régimen de dosificación asociados que resultan más apropiados para los comprimidos pediátricos. Los trabajos avanzan con la producción industrial por lotes y las pruebas de estabilidad. Se venderá el tratamiento sin fines de lucro, a aquellos países en los que sea necesario. ■



DND*i* - Eisai desarrollarán el primer nuevo compuesto en casi 40 años para Chagas



En el acuerdo con la compañía farmacéutica japonesa Eisai, DND*i*, asumirá plena responsabilidad por el desarrollo clínico del compuesto E1224, un pro-fármaco del antifungal ravuconazol. E1224 ha demostrado ejercer una potente actividad frente a la infección *in vitro* y en modelos animales. Ravuconazol tiene larga vida en estante, lo que permite se administren dosis una vez a la semana. El ensayo inicial para la prueba de concepto tendrá por objeto alcanzar máxima remoción del parásito en casos crónicos, en los que los medicamentos actualmente en uso resultan efectivos en un 60-70% de los casos. DND*i* espera iniciar los primeros ensayos clínicos en el 2010, y confirmar la actividad a comienzos del 2011. Se podría entonces obtener la aprobación regulatoria a más tardar en el 2014. ■

Brasil lucha contra una enfermedad compleja

Por Paulo Gadelha, Presidente da Fiocruz y Tania Araújo-Jorge, Directora del Instituto Oswaldo Cruz.

Desde su descubrimiento en el año 1909, hemos sido testigos de grandes avances en la lucha contra el Mal de Chagas. Pero son muchos aún los desafíos que nos esperan.

En Brasil, cuatro millones de personas padecen de Chagas crónico. Seiscientas mil han desarrollado complicaciones cardíacas o gastrointestinales y cada año son unas 5.000 las que sucumben a la enfermedad. En valores absolutos, la cantidad de muertes causadas por el mal de Chagas en Brasil está a la par de las causadas por la tuberculosis, y es diez veces mayor que el número de fatalidades por las siguientes enfermedades, en conjunto: esquistosomiasis (conocida como bilharziasis, una enfermedad parasitaria causada por gusanos trematodos del género *Schistosoma*), malaria, hanseniasis, y leishmaniosis. La enfermedad afecta principalmente a personas de entre 30 a 60 años. La imposibilidad de trabajar y la consecuente pérdida de ingresos producen un gran impacto económico y social. Además aflige al sector pobre de la población, y conduce a un círculo vicioso en el que la pobreza se vuelve más grave perpetuándose.

Descubrimiento y consecuencias

Poco más de 100 años atrás, Carlos Chagas viajó hacia al interior del estado de Minas Gerais. Chagas fue designado por Oswaldo Cruz, el entonces director del departamento federal de salud pública, para que llevara a cabo una investigación acerca de un brote de malaria. La investigación dio como resultado la identificación de un nuevo vector, (un insecto que succiona sangre y al que se lo conoce como la vinchuca), de una nueva especie de parásito, el *Trypanosoma cruzi*, nombrado así por Oswaldo Cruz, y el hallazgo de una nueva enfermedad, a la que se conoce por el nombre de su propio descubridor. Carlos Chagas anunció el triple descubrimiento en 1909. Se trató de un acontecimiento sin precedentes en la historia de la medicina, y abarcaba el ciclo completo de la enfermedad: el agente etiológico, el vector insecto, y la infección humana. Oswaldo Cruz lo describió de la siguiente forma: "El descubrimiento de esta enfermedad es la



En 2006 Brasil fue certificado por la OMS por haber suspendido la transmisión vectorial de la enfermedad

más bella ilustración del poder de la lógica al servicio de la ciencia. Nunca antes, en el campo de la investigación biológica, se ha logrado un descubrimiento tan brillante luego de plenamente investigado en tan corto tiempo y, lo que es más, por un solo investigador." El descubrimiento científico fortaleció el prestigio internacional del país, y entre otros reconocimientos, Carlos Chagas, fue nominado para el Premio Nobel en dos oportunidades, en 1913 y en 1921.

En 2006, Brasil recibió una certificación de la OMS por haber interrumpido la transmisión de la enfermedad por *Triatoma infestans*, el principal vector en el país. Existen otros desafíos que se deben abordar: garantizar la sustentabilidad del control vectorial, para evitar la transmisión mediante otros insectos o a través de otros mecanismos (por ejemplo, la transmisión a través de alimentos), y poner a disposición de millones de pacientes agudos y crónicos de cuidados de calidad.

Importantes desafíos

A fin de evitar e identificar las formas de la infección aguda, sigue siendo necesario que se mejoren las herramientas para establecer los diagnósticos, analizar las combinaciones de medicamentos y obtener un mejor entendimiento de la respuesta de los pacientes a los protocolos de tratamiento. Es esencial contar con ensayos rápidos y de bajo costo que garanticen que los pacientes crónicos reciban los cuidados apropiados; en estos casos, es necesario definir marcadores confiables que monitoreen la manifestación y la evolución de la enfermedad. La relación entre sistema de inmunidad y perfil nutricional de los pacientes exige también mayores investigaciones y aclaraciones, en especial en términos de ingestión de selenio y vitaminas.

En el siglo pasado fueron pocos los avances que se realizaron en términos de actividades específicas para crear conciencia y abordar los desafíos que presenta esta enfermedad nacional. Sin embargo, la

Informes
desde el
campo

La asociación de pacientes del Mal de Chagas en Brasil



Manoel do Nascimento

El presidente de la primera asociación de pacientes con Chagas registrada en el mundo

Manoel do Nascimento es presidente de la primera asociación de pacientes de la enfermedad de Chagas en el mundo. Él mismo es un paciente, pero sólo lo descubrió en el momento en que ésta comenzó a

afectarle el corazón. Como consecuencia, recientemente debió someterse a una cirugía donde se le implantó el sexto marcapasos. Esto no se ha visto impedido de liderar esta asociación de pacientes que fue fundada en 1987 en la clínica de la enfermedad de Chagas del Hospital Universitario Oswaldo Cruz (HUOC), en Recife. Ofrece asistencia legal, social y psicológica a más de 2.800 que padecen la enfermedad. El trabajo se conduce gracias a la ayuda de voluntarios y recibe muy poca asistencia del gobierno, la comunidad médica, la prensa y el público en general. La mayor parte de los recursos proviene de donaciones, que permiten brindar asistencia y distribuir alimentos y medicación no disponible a través del sistema público de salud. **Se puede obtener mayor información en:** www.chagas.org.br. e-mail: chagas.icc@chagas.org.br

mayor brecha sin duda alguna tiene que ver con el desarrollo de nuevos medicamentos. Brasil sigue comprometido a jugar un rol de responsabilidad y liderazgo como el que Carlos Chagas y sus colaboradores ejercieron en la primera década del siglo veinte. ■

Bolivia: Rompiendo el silencio



Dr Tom Ellman
Jefe de la Misión
para Médicos sin
Fronteras (MSF)
en Bolivia

Médicos sin Fronteras (MSF) ha estado tratando a enfermos de Chagas en Bolivia desde el año 2002. A pesar de los desafíos y dificultades con los que se enfrentan en la práctica, los cuatro proyectos de MSF han demostrado la importancia y la viabilidad

que tiene el proporcionar un diagnóstico y tratamiento aun en las regiones más remotas. Estas experiencias han sido fundamentales para ayudar a cambiar la manera de encarar la enfermedad y promover el acceso a los tratamientos. De los países en los que la enfermedad de Chagas es endémica, Bolivia es donde se manifiesta con más fuerza. Más de un millón de los nueve millones de habitantes están infectados, y cuatro millones corren riesgo de contraerla. El mal es más frecuente entre quienes viven en la pobreza o en zonas rurales, pero, a través de la migración, las poblaciones urbanas se han visto también fuertemente afectadas.

Se requiere urgente tratamiento

Se cree que más del 10% de los bolivianos son portadores del parásito – y una vasta mayoría desconoce que está infectada. De no recibir tratamiento, una tercera parte de ellos desarrollará serios daños cardíacos o intestinales que podrían debilitarlos o causarles la muerte. Y luego de transcurridos diez, veinte,

treinta o cuarenta años de instalada la infección, podrían morir repentinamente.

Los desafíos son vastos: ¿Cómo explicar a quien parece saludable que necesita recibir medicación que lo hará sentirse mal durante unos 60 días? ¿Cómo alentar a los profesionales de la salud a que prescriban tratamientos que ellos mismos tienen miedo de usar? MSF,

en colaboración con sus socios a nivel gubernamental, municipal y comunitario, investiga y desarrolla abordajes innovadores relacionados con la prevención, el diagnóstico y tratamiento que resulten apropiados y sostenibles dentro de los contextos socio-económicos y culturales en donde la enfermedad resulta más común.

Mientras que en el año 2006, el Programa Nacional de Chagas comenzó a diagnosticar y a tratar menores de 15 años, el acceso a los tratamientos para la mayoría de los enfermos continúa indisponible. La falta de tests diag-

LA IMPLEMENTACIÓN DE TRATAMIENTOS EN ZONAS RURALES ES POSIBLE

Si bien los efectos colaterales fueron frecuentes, sólo tres niños requirieron internación para superarlos, y no se registraron muertes a causa de dichos efectos colaterales.

Entre Ríos, 2002-2006. El objetivo fue tratar a los niños menores de 15 años en una zona rural del sur de Bolivia. Se analizó a un total de 7.613 niños y se confirmó que 1.475 padecían una infección con *T. cruzi*, alcanzando un índice de seroprevalencia de 19,4%. La seroprevalencia por grupos de edades fue del 5% en los menores de 5 años; de 14,8% en el grupo de entre 5 y 9 años de edad; de 31% en el grupo de entre 10 y 14; y de 51,7% para los de 15 a 16 años. De estos, 1.409 pacientes iniciaron el tratamiento – 1.363 completaron al menos 30 y 1.276 completaron 55 días (definido como un período de tratamiento estándar completo). Un total de 28 (2%) niños abandonaron debido a eventos adversos.

Sucre, Bolivia, 2005-2008. MSF inició un programa de diagnóstico y tratamiento de Chagas en dos distritos de Sucre. La edad por grupo se extendió hasta los 18 años y se pusieron en práctica unos análisis rápidos como herramienta para el diagnóstico que estaban basados en el protocolo nacional de Bolivia. Un total de 19.400 niños fueron sometidos a prueba, de los cuales 1.145 resultaron positivos para *T. cruzi* (5,9%). La seroprevalencia por grupos de edades fue del 1,9% para los menores de 5 años; 4,1% en el grupo de entre 5 y 9 años; 8,6% para el grupo de entre 10 y 14 años; y de 14,2% para el grupo de entre 15 y 18 años. De éstos, 1.040 pacientes iniciaron el tratamiento con benznidazol. Un total de 912 (87,7%) finalizó un período completo benznidazol por el nifurtimox (un tratamiento de segunda línea) debido a los eventos adversos. Un total de 61 (5,8%) discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos.

Argentina: Es necesaria más acción

Por Hector Freilij, médico pediatra, Hospital de Niños Ricardo Gutierrez, Buenos Aires.

El Gran Chaco abarca áreas de Argentina, Bolivia y Paraguay. La enfermedad de Chagas prevalece en esta región, donde su incidencia ha crecido y pese a las fuertes actividades de control realizadas en la Argentina. En la actualidad se cree que entre 1.5 y 2 millones de argentinos son portadores de la enfermedad y por semana, quince argentinos mueren. La mayoría de los infectados viven en las provincias de Santiago del Estero, Chaco, Formosa, zonas del este de Salta y Tucumán, y del norte de Santa Fe. Las actividades que se realizan para abordar la enfermedad de Chagas en la región se han visto mayormente circunscriptas al control vectorial. Poco se ha hecho para brindar tratamiento y cuidados sanitarios a los niños, adolescentes y jóvenes adultos infectados. A pesar de todo, se han hecho algunos progresos. La implementación de relevamientos activos y campañas para el tratamiento de niños recién ha comenzado en las escuelas de Argentina y países vecinos, y también se ha progresado en la capacitación de doctores para detectar mejor la enfermedad.

Tratamiento de adultos y niños

De acuerdo con un informe técnico de la OMS/OPAS de 1998, todo individuo infectado puede recibir tratamiento, independientemente de su edad – por lo tanto los adultos pueden recibir tratamiento etiológico (ref. Viotti, Armenti, etc.). El estudio demuestra que los adultos que reciben tratamiento parasitídico pueden tener una menor incidencia de cardiopatías. Afortunadamente, la definición de la fase indeterminada o asintomática crónica ha cambiado.

Informes
desde el
campo

El campo de tratamiento necesita ser reinventado

Sergio Sosa-Estani, Jefe del Servicio de Epidemiología del Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación de Endemias y Epidemias del Ministerio de Salud (Argentina) dice acerca del mal de Chagas: "La investigación de la enfermedad está tan orientada hacia la prevención que el campo de tratamiento tiene prácticamente que ser reinventado. Los ensayos clínicos en relación con un nuevo compuesto E1224, un pro-fármaco de rauconazol, ayudarán a reforzar el campo. Comenta asimismo que el método tradicional de monitorear los tratamientos consiste en la medición de anticuerpos anti *T. cruzi*. Si bien útil, este método no es demasiado preciso, y los anticuerpos pueden persistir durante años luego de haber sido erradicado el parásito. Los investigadores han desarrollado dos tests estandarizados de reacción en cadena de la polimerasa que detectan al *T. cruzi* en sangre con resultados cualitativos o cuantitativos. Se los puede usar para identificar la infección en pacientes individuales. El test cuantitativo ayudará a entender mejor el curso y las etapas de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento. La evidencia indica una asociación entre los niveles de *T. cruzi*, la inflamación y el daño sufrido por los órganos. Dicho test está en proceso de ser validado". Extraído del enlace: http://www.bmjjournals.org/cgi/content/full/339/oct06_1/b4084

Con respecto a los niños, los doctores e investigadores han demostrado en estudios científicos que 9 de 10 niños infectados con Chagas que reciben tratamiento, se curan por completo. La experiencia en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, en Buenos Aires, ha demostrado que si un niño inicia el tratamiento antes del año de vida, la probabilidad de que sane es de casi el 100%. El índice de curación es de aproximadamente un 85 a 90% si tomamos en cuenta todos los niños tratados menores de 16 años. Los investigadores recomiendan que los niños nacidos de madres serológicamente

reactivas para Chagas sean sometidos a diagnóstico temprano a fin de detectar una posible enfermedad congénita.

Una de las principales limitaciones es que el único medicamento disponible consiste en una formulación para adultos – con comprimidos de 100mg y 120mg. Trabajando con pacientes pediátricos, inclusive con bebés que pesan menos de 4 kg resulta muy difícil administrar la dosificación apropiada que corresponde al peso y edad con un comprimido de 100mg. Es así que, ahora más que nunca, se necesita desarrollar una formulación pediátrica.



Como no hay una formulación pediátrica, resulta un enorme desafío administrar la dosis correcta a los niños. Generalmente es necesario fraccionar los comprimidos.

El tratamiento es también prevención

Tratar niños con Chagas tiene varias ventajas: puede evitar que desarrollen enfermedades cardíacas y gastrointestinales más adelante; si se trata de niñas, se podrá evitar la transmisión durante embarazos en su vida adulta, y prevenir la enfermedad congénita. Asimismo permite contar con un mayor número de donantes de sangre y órganos.

Puesto que el mal de Chagas afecta a regiones pobres – no ha alcanzado a Buenos Aires – es poco el interés económico de los grandes laboratorios y de quienes podrían establecer una diferencia significativa. Así, la enfermedad permanece olvidada. Sabemos que se la puede tratar y curar – pero con saberlo no es suficiente, lo que necesitamos es actuar. ■

UNA PLATAFORMA DE EXPERTOS PARA APOYAR EL DESARROLLO DE NUEVOS TRATAMIENTOS

La Plataforma de Investigación Clínica acerca de la Enfermedad de Chagas lanzada en 2009 por DNDi y socios, constituye el paso más importante que se ha dado hacia los nuevos tratamientos para esta enfermedad, desde el descubrimiento de los dos medicamentos disponibles hace cuarenta años. La Plataforma reúne a socios, expertos y otras partes interesadas en una red que resulta crucial para la evaluación y el desarrollo exitoso de los nuevos tratamientos para dicha enfermedad.

Tres estudios están a punto de comenzar: un estudio de

farmacocinética (PK Pop) con respecto al benznidazol pediátrico; una evaluación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), análisis de sangre para la evaluación de la respuesta terapéutica en pacientes con Chagas crónica; y un estudio Fase III para evaluar la seguridad y eficacia del E1224, un profármaco del rauconazol. La primera va a tener lugar en Argentina en Buenos Aires y en la región del Gran Chaco. Los dos siguientes se llevarán a cabo en Bolivia.

La Plataforma de la Enfermedad de Chagas tiene como principales

objetivos, por un lado, facilitar la investigación clínica, desarrollando una masa crítica de expertos y fortaleciendo capacidades de investigación institucional. Por otra parte se concentra en identificar las necesidades prioritarias; estandarizar la metodología a fin de evaluar la eficacia de los medicamentos para el tratamiento de la infección *T. cruzi*; analizar alternativas para usar los medicamentos actualmente aprobados (nuevos esquemas y/o dosis y/o combinaciones), y escenarios especiales (resistencia); y establecer vínculos entre investigadores y grupos de expertos en la enfermedad a modo de red de cooperación.

nósticos rápidos y efectivos reduce aún más la posibilidad a dicho acceso. Los proyectos de MSF se han concentrado en revertir esta situación. MSF asimismo apoya la idea de crear un fondo para la creación de un premio que sirva para alentar la investigación y desarrollo (I+D) que redunden en mejores diagnósticos para el mal de Chagas.

Superar el miedo al tratamiento

Existen, sin embargo, determinadas barreras básicas con respecto al tratamiento: la falta de interés en investigar medicamentos para enfermedades que afectan a las poblaciones pobres; las dificultades inherentes a comprobar la eficacia del tratamiento ante la ausencia de tests de curación confiables; y los mitos persistentes que exageran los peligros. La percepción del riesgo no se corresponde con la realidad. Mientras que no existen dudas acerca de que los efectos colaterales del tratamiento constituyen un problema importante, y de que son más frecuentes en los jóvenes y adultos, las investigaciones llevadas a cabo en los proyectos de MSF han demostrado que la vasta mayoría de dichos efectos son leves y se pueden manejar de un modo seguro.

Los 60 o 90 días que exige el tratamiento, y el costo de los medicamentos aumentan

también la dificultad de garantizar un tratamiento efectivo. El personal médico local suele informar equivocadamente a los pacientes adultos que no existe tratamiento para el mal de Chagas. De hecho, la evidencia demuestra claramente que los adultos, así como los niños con infecciones crónicas, se benefician con el tratamiento, aun cuando ya hubiese muestras de daño cardíaco. Nuestro primer proyecto fue abierto en octubre de 2002 para tratar a niños en la provincia de O'Connor – una zona rural en el sudeste de Bolivia. Un segundo proyecto es desarrollado en los alrededores de la ciudad de Sucre. Entre ambos se analizaron a unos 30.000 niños y se trataron a alrededor de 2.500.

Trabajo conjunto con DNDi

MSF está trabajando con DNDi y otros socios, a fin de incrementar los fondos para investigar y encontrar nuevos medicamentos potenciales para tratar la enfermedad, franequeando la falta de interés demostrada por la industria farmacéutica. ■

Para obtener mayor información acerca de la campaña contra el mal de Chagas, se pueden visitar los siguientes sitios:
www.chagas-break-the-silence.com
www.tratachagas.org

Informes
desde el
campo

El tratamiento es prioritario

Faustino Torrico, Profesor de Parasitología e Infectología de la Universidad Mayor de San Simón, en Cochabamba, Bolivia y miembro de la Comisión de Asesoramiento Científico de DNDi: "En Bolivia, donde 12% de la población total (1 millón de personas) está infectado con *T. cruzi*, la necesidad de un tratamiento efectivo se ha vuelto una prioridad. Hasta el año 2000, más del 60% del país estaba virtualmente infestado de vinchucas. En muchos lugares, hasta el 100% de la población adulta estaba infectado. El programa nacional para el control del Chagas ha llevado a cabo programas sistemáticos e integrales de control vectorial en los seis departamentos donde la enfermedad es endémica. Hoy en día el riesgo de infección es bajo en un 50% de las municipalidades, pero siguen habiendo zonas de resistencia, en donde la infestación es superior al 20%. Aún existen muchos desafíos por delante, pero los resultados son prometedores. Las acciones realizadas hasta ahora fueron posibles gracias a subsidios del Banco de Desarrollo Interamericano. Lamentablemente la financiación finalizó en el 2007 y actualmente se está produciendo una transferencia de roles y responsabilidades desde el nivel central del Ministerio de Salud a las municipalidades locales, cuyas contribuciones difieren de acuerdo con las circunstancias – lo que explica, en parte las diferencias en cuanto a las actividades de respuesta a la enfermedad a nivel municipal." ■



EE.UU: Aumento de la Prevalencia, Olvido Permanente



Michelle French
Gerente Regional
de Comunicaciones
de DNDi América
del Norte



Catherine Lalonde
Consultora DNDi

Tradicionalmente, se ha considerado a la enfermedad de Chagas como un fenómeno latinoamericano, endémica únicamente en los países situados al sur de la frontera de los Estados Unidos. Los estudios recientes indican que la prevalencia de Chagas fuera de América Latina está aumentando en gran parte, como consecuencia de los desplazamientos poblacionales. Dicha enfermedad se está convirtiendo en un importante problema de salud en el mundo^[1]

Caryn Bern y Sue Montgomery de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, sigla en inglés) estiman que en 2005 había 300.167 personas infectadas, viviendo en los EE.UU.^[2] Más de seis veces la prevalencia estimada de la enfermedad en España (47.743)^[3], el segundo país con la más grande población de inmigrantes latinoamericanos.

Transmisión en los Estados Unidos

De acuerdo con Bern y Montgomery, "los EE.UU no pueden ser clasificados como área no endémica de Chagas, de la misma manera que Europa o Asia" porque en dicho país viven once especies de triatomíneos transmisores. A pesar de que es poco frecuente la transmisión por vectores como consecuencia de las actuales condiciones de las viviendas y de la menor eficacia de los citados vectores, igualmente se han informado siete casos de enfermedad de Chagas autóctona en los EE.UU.^[4]

En enero de 2007, en los EE.UU se comenzaron a seleccionar de manera rutinaria las donaciones de sangre y de órganos para verificar la existencia de Chagas. De acuerdo con la Cruz Roja, los tests de la enfermedad siguen dando resultados positivos aún cuando no se acepten las donaciones de personas que tengan una historia conocida de enfermedad de Chagas (1 resultado positivo de cada 30.000 donaciones de sangre en todo el territorio nacional y, aproximadamente, 1 de cada 300 donaciones de latinoamericanos en California del Sur).^[5]

Después de donar sangre, la Cruz Roja le diagnosticó la enfermedad de Chagas en 1997 a **Maira Gutiérrez, nacida en El Salvador y con 29 años de residencia en los EE.UU.** La Cruz Roja estaba realizando un screening exploratorio de la enfermedad (el screening de sangre de rutina para Chagas en los EE.UU se implementó recién en 2007)^[6]. Gutiérrez buscó tratamiento sin tener éxito. Los médicos no conocían la enfermedad de Chagas o no sabían cómo tratarla. A pesar de sufrir de palpitaciones, Gutiérrez

abandonó su búsqueda. Diez años más tarde, en 2007, su hermana la llamó para contarle que había oído acerca de la inauguración del Centro de Excelencia para la Enfermedad de Chagas del Centro Médico de UCLA, en Olive View, Condado de Los Angeles. Gutiérrez se sometió entonces a un tratamiento para Chagas, pero no sabe todavía si está curada porque no existe actualmente un "test de cura" definitivo. La Cruz Roja de los EE.UU ahora deriva al Centro, en Olive View, a los donantes de sangre cuyos tests de Chagas dan positivo. Es todavía el único centro de este tipo que existe en los EE.UU. El Centro ha implementado uno de los únicos programas del país que selecciona proactivamente personas con riesgo de contraer la enfermedad, a través de programas de asistencia en comunidades hispánicas de la zona de Los Angeles.

Un caso de negligencia

Las estimaciones del CDC sobre la prevalencia de la enfermedad de Chagas se basan en datos demográficos, no en diagnósticos reales. Esto da lugar a una pregunta: de las más de 300.000 personas que se estima que están infectadas con Chagas en los EE.UU, ¿cuántas han sido o serán diagnosticadas? El test de la enfermedad de Chagas no es rutinario en los EE.UU y las poblaciones que están más expuestas al riesgo no tienen generalmente acceso a los tratamientos de salud.

Aún cuando los pacientes sean diagnosticados, los profesionales de la salud no tienen conocimientos sobre la enfermedad de Chagas y no están familiarizados con los protocolos de tratamiento. La Dra. Meymandi, directora del Centro de Excelencia para la Enfermedad de Chagas, atiende regularmente pacientes que le derivan de todo el país a causa de la falta de conocimientos existentes en la comunidad médica en general.

En 2007, el CDC publicó recomendaciones prácticas para la evaluación y tratamiento de la enfermedad de Chagas en los EE.UU^[7] como un esfuerzo para enfrentar la falta de conocimientos y la estandarización en el área, pero se necesita más educación y capacitación de la comunidad de profesionales de la salud para garantizar una adecuada vigilancia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en los EE.UU.

Bern y Montgomery estiman también que todos los años, de 63 a 315 bebés pueden nacer con la enfermedad de Chagas. A pesar de que esos niveles están dentro de los parámetros de otras condiciones congénitas que forman parte del programa de diagnóstico precoz recomendado para recién nacidos, del Colegio Norteamericano de Genética, son muy pocas las veces que se realiza un screening de transmisión congénita de la enfermedad de Chagas, lo que sugiere falta de conocimientos por parte de los obstetras y ginecólogos. No se han registrado hasta ahora casos congénitos en los EE.UU.

Asimismo, Bern y Montgomery, proyectan de manera conservadora que hasta 45.000 casos de enfermedades cardíacas podrían atribuirse a la enfermedad, en muchos casos, sin que los pacientes o los profesionales involucrados con la atención médica se den siquiera cuenta de la causa.^[8] Estas complicaciones son evitables en gran parte, si se trata precozmente la dolencia.

Políticas Globales de Salud olvidan Chagas

Aunque hay más de 100 millones de personas en riesgo de contraer Chagas, ésta es



Leyenda: La sensibilización con el apoyo de destacados: Maira Maestro (a la izquierda) es una premiada actriz de Argentina y apoya DNDi en su campaña contra la enfermedad de Chagas. Ella acompañó a una clínica móvil para el diagnóstico de la enfermedad en Los Ángeles (EE.UU).

frecuentemente descuidada por los EE.UU. Por ejemplo, la Iniciativa Presidencial para las Enfermedades Tropicales Olvidadas y el sistema de vales para revisión prioritaria del FDA, no incluyen la enfermedad de Chagas. En 2007, menos de US\$ 2,5 millones del presupuesto federal^[9] fueron gastados en investigación y desarrollo (I+D) de nuevos medicamentos y diagnósticos para la enfermedad Chagas, suma insignificante tratándose de una dolencia que afecta a más de 8 millones de personas.^[10]

La Iniciativa Mundial de Salud de cinco años del Presidente Obama puede modificar esta dinámica incluyendo: más programas de vigilancia, diagnóstico y tratamiento; inversiones en I+D de nuevos medicamentos y diagnósticos; apoyo a agencias regulatorias y medidas para fortalecer la capacidad de investigación en los países donde la enfermedad es endémica. Se necesita también una mayor atención para mejorar la situación de quienes viven con Chagas en los EE.UU. Se requiere liderazgo público para garantizar que las políticas internacionales tengan un manejo más adecuado de la enfermedad (es decir, la OMS y la OPAS) que refleje las urgentes necesidades de prevención, tratamiento y desarrollo de nuevos diagnósticos y medicamentos.

Como la enfermedad de Chagas afecta principalmente a poblaciones marginalizadas, los pacientes carecen de la influencia política necesaria. La campaña para la enfermedad de Chagas realizada por DNDi apunta a despertar la conciencia sobre este importante problema de salud pública, a impulsar cambios de políticas y a estimular las inversiones en I+D, todo lo cual marcará sin lugar a dudas una diferencia en el futuro para los pacientes de la enfermedad de Chagas.■



Acceso al Tratamiento en los EE.UU



En los EE.UU, los médicos pueden conseguir el nifurtimox a través de protocolos especiales del CDC, pero el benznidazol es más difícil de obtener y muy poco empleado. Según la Dra. Meymandi,

"Podemos conseguir el benznidazol pero es un proceso muy largo y trabajoso realizado a través del FDA. Tenemos esperanzas de que el CDC tenga pronto acceso al benznidazol". Agrega la Dra. Meymandi, "la diferencia, en términos de tratamientos es que el benznidazol produce efectos en un más corto período, dos meses, y tiene un mejor perfil de efectos secundarios. El nifurtimox, al que tenemos más fácil acceso en los Estados Unidos, tiene un período de tratamiento de tres meses y, sus efectos secundarios son muy fuertes. Es como administrar una quimioterapia. Sus efectos adversos principales son náuseas, vómitos, pérdida de memoria, neuropatías entre otras".

[1] Tarleton RL, Reithinger R, Urbina JA, Kitron U, Gürler RE, 2007 *The Challenges of Chagas Disease - Grim Outlook or Glimmer of Hope?* PLoS Med 4(12): e332. doi:10.1371/journal.pmed.0040332 **[2]** Bern C, Montgomery SP, An Estimate of the Burden of Chagas Disease in the United States, CID 2009; 49 e52-54 DOI: 10.1086/609509 **[3]** Gascon, J., et al., *Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries*. Ata Trop. [2009], doi:10.1016/j.actatropica.2009.07.019 **[4]** Bern & Montgomery, 2009. **[5]** Basado en 147 casos positivos desde que comenzó el screening en 2007, divididos pelo número total estimado de doadores latinos de sangre (40.000 - 50.000) en ese período. Información suministrada por Cliff Numark y Ross Herron de los Servicios de Sangre de la Cruz Roja Norteamericana. **[6]** Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC). [2007]. Blood donor screening for Chagas disease –United States, 2006–2007. Morbidity and Mortality Weekly Report, 56, 141-143. **[7]** Bern C, Montgomery SP, Hervald BL, Rassi A, Jr, Marin-Neto JA, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: A systematic review. JAMA. 2007;298:2171-81. [PubMed] **[8]** Bern & Montgomery, 2009. **[9]** Esto incluye el Centro para Control de Enfermedades, Departamento de Defensa, Institutos de Salud y Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos. **[10]** Familias EE UU, "The World Can't Wait: More Funding Needed for Research on Neglected Infectious Diseases." Diciembre de 2008.

Informes
desde el
campo

Enfermedad de Chagas: un problema de salud que surge en Europa



Dr. François Chappuis
Medico de la División de Medicina Internacional y Humanitaria de los Hospitales Universitarios de Ginebra, Suiza

El Dr. François Chappuis, de la División de Medicina Internacional y Humanitaria de los Hospitales de la Universidad de Ginebra, describe la situación actual en Europa y EE.UU con respecto a Chagas: "Ha habido un marcado aumento en el número de pacientes a los que se les ha diagnosticado la enfermedad de Chagas en países en que la enfermedad no es endémica. Los EE.UU y Europa tienen ahora la enfermedad. En Ginebra, el 50% de los bolivianos provienen de Santa Cruz y Cochabamba, las regiones más endémicas y pobres del país. Durante los últimos cinco años se ha constatado un aumento en la cantidad de pacientes a quienes se les han diagnosticado las fases crónicas o indeterminadas de Chagas o que presentaban complicaciones cardíacas y se han registrado dos casos de Chagas congénita. En 2008, el Hospital de la Universidad de Ginebra, en colaboración con la OMS, estableció la realización de un estudio de envergadura entre la comunidad latinoamericana: de las 1012 personas estudiadas, a 130 les diagnosticaron la enfermedad de Chagas. Entre los bolivianos, el 26% estaba infectado con el parásito. Estos resultados nos han llevado a expandir los programas de screening de Chagas y a mejorar el gerenciamiento de casos".

Convocatoria

1 Mejores diagnósticos, tratamientos y acceso a la Atención Médica

Millones de personas infectadas con la enfermedad de Chagas no tienen la oportunidad de hacerse el análisis para detectar la enfermedad ni de recibir tratamiento. Deben tomarse medidas y emprenderse acciones urgentes para incrementar la respuesta médica:

- Implementar los análisis, diagnósticos de rutina y el tratamiento de la enfermedad de Chagas en los sistemas de atención médica, tratando a los niños y a los adultos.
- Obtener la aprobación de la reglamentación referida al benznidazol, al nifurtimox y a la futura formulación pediátrica del benznidazol. Esto requiere la coordinación y la armonización de esfuerzos regionales regulatorios y la inclusión de las enfermedades tropicales olvidadas – específicamente de Chagas – en el proceso de precalificación de la OMS/OPS.
- Garantizar la disponibilidad de benznidazol, de nifurtimox y de tests para diagnóstico:
 - reforzar los sistemas de diagnóstico y obtención de medicamentos, así como la gestión de las necesidades y las cadenas de suministro;
 - implementar el Fondo Estratégico para garantizar precios accesibles de los medicamentos en los países endémicos, en lugar de confiar en un sistema de donaciones;
 - explorar distintas formas de abordaje, tales como sistemas de fijación de precios;
 - garantizar el acceso y precios accesibles en lo que atañe a las futuras formulaciones.
- Formalizar y promover lineamientos clínicos internacionales para el uso de los medicamentos existentes, en todas las etapas de la enfermedad.
- Garantizar los sistemas de monitoreo y evaluación para obtener una mejor recolección de datos epidemiológicos para determinar la prevalencia de la enfermedad de Chagas.
- Brindar apoyo a la investigación de modelos apropiados para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, dentro de los sistemas de salud donde la enfermedad es endémica.
- Incrementar el compromiso político, la financiación y los recursos humanos dedicados a los programas de atención de pacientes de Chagas.

En octubre de 2009, en Los Angeles, DNDi, MSF y el Programa de Salud Mundial de la Universidad de California en Los Angeles (UCLA) celebraron un simposio sobre Chagas, que reunió a investigadores, desarrolladores de medicamentos, profesionales de la salud, definidores de políticas, donantes y pacientes. Todos acordaron que hay una necesidad urgente de mejorar el diagnóstico y tratamiento y de incrementar la I+D de mejores y más nuevas herramientas médicas. Los participantes solicitaron intervención en dos áreas clave:



Participantes del simposio sobre la enfermedad de Chagas en Los Angeles (EE.UU) exhortaron a los gobiernos a que emprendan las acciones necesarias.

2 Fomentar I+D de nuevas herramientas:

Las herramientas que se encuentran a disposición del personal de la salud y de los programas nacionales son escasas o inadecuadas, y la I+D son prácticamente inexistentes. Según un estudio reciente, en 2007, menos de 0,5% de todos los fondos para I+D del mundo (US\$ 10 millones), fueron dedicados a la enfermedad de Chagas y, más de la mitad de esos fondos se gastó en investigación básica.⁴

Es urgente desarrollar nuevos tratamientos y diagnósticos que resulten más seguros, eficaces, económicamente accesibles y adaptados a las necesidades de los pacientes. Deben emprenderse acciones destinadas a fomentar y apoyar innovaciones, con la siguiente finalidad:

- Alentar la innovación de las herramientas para la enfermedad de Chagas, que deberán incluir:
 - desarrollo continuo de nuevos regímenes de tratamiento o de combinaciones que abrevien su duración;

– desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico, incluyendo un test definitivo para la cura y un test de diagnóstico rápido;

– un fácil acceso al conocimiento de nuevas clases de compuestos y a los medicamentos existentes que son comercializados para otras indicaciones.

- Aumentar la capacidad de investigación clínica para evaluar y guiar el desarrollo de nuevas herramientas y facilitar su uso.
- Apoyar nuevos abordajes para la reglamentación y aprobación de nuevas herramientas de tratamiento, incluyendo mecanismos de vía acelerada (fast-track) y el uso de biomarcadores, para acelerar el acceso a nuevos descubrimientos.
- Aumentar la financiación pública y privada de I+D relacionados con Chagas, incluyendo:
 - Mecanismos "push" que comprendan inversiones en todas las etapas de I+D para nuevos diagnósticos y medicamentos, en el sector público y en el privado, incluyendo los países donde la enfermedad es endémica.
 - Mecanismos "pull" tales como garantizar el mercado a través del Fondo Estratégico para países endémicos y precios diferenciados para países desarrollados; también a través de la exploración de incentivos innovadores destinados a catalizar la I+D (por ejemplo, fondos para premios, vales para revisión prioritaria del FDA, etc.)
- Comprometer el liderazgo político.
 - Adoptar una resolución de la OMS sobre la enfermedad de Chagas que haga frente a la necesidad de más I+D.
 - Implementar la resolución de la OPS sobre eliminación de las enfermedades olvidadas y otras infecciones relacionadas con la pobreza..

Publicaciones Científicas Recientes sobre la Enfermedad de Chagas

1: Ribeiro I, Sevcik AM, Alves F, Diap G, Don R, Harhay MO, Chang S, Pecoul B., New, Improved Treatments for Chagas Disease: From the R&D Pipeline to the Patients, in *PLoS Negl Trop Dis* 3(7): e484.

2: Franco-Paredes C, Bottazzi ME, Hotez PJ (2009). The Unfinished Public Health Agenda of Chagas Disease in the Era of Globalization. *PLoS Negl Trop Dis* 3(7): e470.

3: Yun O, Lima MA, Ellman T, Chambi W, Castillo S, et al. (2009). Feasibility, Drug Safety, and Effectiveness of Etiological Treatment Programs for Chagas Disease in Honduras, Guatemala and Bolivia: 10-Year Experience of Médecins Sans Frontières, in *PLoS Negl Trop Dis* 3(7): e488.

4: Chatelain E, Don R., Drug discovery for neglected diseases: View of a public-private partnership in Antiparasitic Antibacterial Drug Discovery, Paul M. Selzer (Ed); 2009 Apr: Wiley-Blackwell.

5: Isotet JR, Natural Products for Neglected Diseases: A Review, in *Current Organic Chemistry* 2008 May; 12 (8): 643-666.

6: Tarleton RL, Reithinger R, Urbina JA, Kitron U, Gürtler RE., The Challenges of Chagas Disease - Grim Outlook or Glimmer of Hope? In *Plos Med* 2007 Dec; 4 (12): 1852-1857.



Lanzamiento de la campaña 'Despierta ahora: Es hora de tratar la enfermedad de Chagas' en Rio de Janeiro.

© Guttemberg/Birr IOC



© Guemberg Britto/OC/Fiocruz

La OMS ofrece tratamiento desarrollado por la DND*i* para la enfermedad del sueño

El NECT (Terapia de combinación de Nifurtimox – Eflornitina); se trata del primer tratamiento nuevo que aparece en 25 años contra la tripanosomiasis africana (THA) o enfermedad del sueño. La terapia de combinación NECT consiste en la coadministración simplificada de nifurtimox por vía oral y de eflornitina inyectable. La terapia NECT, desarrollada por DND*i* y sus socios, reduce a la mitad los costos del tratamiento y reduce asimismo las inyecciones intravenosas de eflornitina de 56 a 14. También acorta el tiempo de internación de 14 a 10 días lo que hace que el tratamiento sea mucho más conveniente. El NECT requiere únicamente dos infusiones por día, administradas durante el día, lo que simplifica el trabajo del personal que presta asistencia y, hace que el tratamiento sea mucho más adecuado para lugares lejanos y de pocos recursos. Los países donde la enfermedad es endémica ya comenzaron el proceso de adquisición del nuevo tratamiento a través de la Organización Mundial de la Salud. ■

I+D: Pfizer y DND*i* realizan adelantos en el campo de la investigación internacional, en la lucha contra las enfermedades tropicales olvidadas

Pfizer Inc. y la iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DND*i*) han suscripto un convenio que tiene por finalidad obtener adelantos en la batalla librada contra la tripanosomiasis humana africana (THA), la leishmaniasis visceral (LV) y la enfermedad de Chagas que afectan a poblaciones vulnerables del mundo en desarrollo. En virtud de dicho convenio, DND*i* tendrá acceso a la biblioteca sobre nuevas entidades clínicas de Pfizer para encontrar compuestos que potencialmente puedan llegar a convertirse en nuevos tratamientos. La selección para la THA se llevará a cabo en el Instituto Eskitis para Terapias Celulares y Moleculares de la Universidad Griffith de Brisbane y en el Instituto Pasteur de Corea para la LV y para la enfermedad de Chagas. Ver comunicado de prensa en www.dndi.org. ■

DND*i* recibe US\$ 15 millones de la Fundación Bill and Melinda Gates para desarrollar un nuevo medicamento contra la enfermedad del sueño

La iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DND*i*) ha recibido una donación de US\$ 15 millones de la Fundación Bill y Melinda Gates destinada al desarrollo clínico de un nuevo medicamento que trate la tripanosomiasis africana humana (TAH), conocida también como enfermedad del sueño, una enfermedad mortal que extiende su amenaza sobre 60 millones de personas en el África Subsahariana. La donación se irá entregando a DND*i* durante cinco años y proveerá fondos para el desarrollo del fexnidazol que es actualmente el único candidato a medicamento en desarrollo clínico dedicado a la enfermedad del sueño. Ver comunicado de prensa en www.dndi.org. ■

Actuando en pro de la enfermedad de Chagas

La actriz brasileña Vera Holtz contribuyó con su carisma a la campaña lanzada por DND*i* contra la enfermedad de Chagas, al grabar un documental sobre esta enfermedad que es considerada la más olvidada de todas las enfermedades.

—¿Qué la llevó a involucrarse con la campaña de DND*i*?

—La invitación que recibí para participar en esta campaña despertó inmediatamente mi interés porque en ese momento me di cuenta que de hecho es una enfermedad muy olvidada. Los recuerdos que tenía de la enfermedad de Chagas se remontan a mis tiempos de escuela cuando todavía vivía en Tatuí, una pequeña ciudad del interior de São Paulo, ubicada en las proximidades de regiones afectadas por la enfermedad. Casi nunca había oído hablar de la enfermedad de Chagas de una manera más amplia, pero al ir a visitar a una amiga que acababa de ser operada en un hospital en San Pablo, le comente a ella y a otras personas que estaban en el cuarto sobre la invitación, y para mi sorpresa de las seis personas que escucharon la historia, tres de ellas tenían algún tipo de relación con esta enfermedad. La madre, un pariente o un amigo cercano tenían Chagas o ya había muerto a causa de la misma. Fue por eso que decidí participar y conocer mejor esa enfermedad que hasta ese momento para mí sólo existía en los libros.

I+D: Se está desarrollando un nuevo componente para la enfermedad del sueño

En noviembre de 2009, en la 58^a Asamblea Anual de la Sociedad Norteamericana de Medicina e Higiene Tropical realizada en Washington DC, DND*i* anunció el desarrollo de un nuevo componente que puede potencialmente simplificar el tratamiento de la tripanosomiasis humana africana. El medicamento candidato fue desarrollado a partir de una nueva tecnología química para medicamentos nuevos contra infecciones cuya licencia DND*i* obtuvo en 2007 de Anacor, una empresa de biotecnología con sede en San Diego. Esta nueva tecnología ha sido el foco principal de un equipo dedicado al descubrimiento de medicamentos, patrocinado desde entonces por DND*i* que trabaja en Scynexis Inc. en Carolina del Norte y en la Universidad Pace de Nueva York. Este trabajo ha culminado en la producción del nuevo candidato clínico, el SCYX 7158 que durante 2010 será sometido a ensayos preclínicos de seguridad. Se ha anticipado que a principios de 2011, se comenzarán los ensayos clínicos del SCYX7158 como medicamento para tratamiento oral de corta duración destinado a la segunda fase de la enfermedad del sueño. ■

India y Brasil entre los mayores patrocinadores gubernamentales para las enfermedades olvidadas

Los hallazgos clave del segundo informe G-FINDER indican que casi US\$ 3.000 millones fueron gastados durante 2008, en el desarrollo de nuevos productos para las enfermedades olvidadas, pero menos de 5% se gastó en enfermedades provocadas por kinetoplástidos. El Brasil y la India se encuentran entre los cinco primeros gobiernos del mundo que aportan fondos, invirtiendo US\$ 36,8 millones y US\$ 32,5 millones (1,7%) respectivamente. Los EE.UU fue el que más ha aportado fondos con US\$ 1.300 millones, seguido por la Comisión Europea (US\$ 129,9 millones) y el Reino Unido (US\$ 103,3 millones). Aunque la I+D llegó casi a un punto muerto en 2008 con recortes de fondos o estancamiento en casi todos los países, por otro lado, existieron importantes aportes que significaron un aumento neto de US\$ 100,1 millones (3,9%) en inversiones en I+D para las enfermedades olvidadas. Ver más información en www.thegeorgeinstitute.org. ■

Eventos: ASTMH 2009 en Washington DC, EE.UU

En noviembre de 2009, DND*i* asistió a la reunión de la Sociedad Norteamericana de Enfermedades Tropicales e Higiene (ASTMH) celebrada en Washington DC. Se llevó a cabo un simposio conjunto de sanofi-aventis sobre farmacovigilancia de nuevos tratamientos contra la malaria. DND*i* organizó asimismo un simposio sobre el ASMQ, el

tratamiento de dosis fija para la malaria que combina artesunato y mefloquina. Ver más datos en www.dndi.org. ■

Comisión Asesora Científica

- Dr. Federico Gómez de Las Heras, jubilado, ex Director de Investigaciones y Director del Centro para el Descubrimiento de Medicamentos para Enfermedades de los Países en Vías de Desarrollo de GlaxoSmithKline, Madrid, España.
- Dr. Faustino Torrico, Professor de Parasitología e Infectología, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

—¿Y cómo fue conocer la realidad de la enfermedad de Chagas?

—Fue una experiencia inolvidable. Una semana después de haber aceptado la invitación, nos fuimos de viaje a Recife para conocer el lado real de Chagas que yo no conocía. Nuestro primer compromiso fue en la sala de Emergencias Cardíacas de Pernambuco (PROCAPE) en el hospital Oswaldo Cruz, donde funciona uno de los ambulatorios más grandes para tratar Chagas del país. Me recibieron médicos y algunos de los pacientes que habían creado la primera Asociación de Portadores de Chagas en el mundo. El coordinador del ambulatorio, el Dr. Wilson de Oliveira, nos dio una clase sobre la enfermedad de Chagas que comprendía desde los aspectos clínicos y epidemiológicos hasta las cuestiones socioeconómicas relacionadas con la misma. Sin embargo fue en el contacto con los pacientes que me di cuenta cómo la sociedad excluye a estas personas, al negar la existencia de Chagas, al olvidarla como ustedes dirían.

—¿Fue una experiencia valiosa para usted?

—A pesar de haber sido una experiencia maravillosa, fue al mismo tiempo muy dolorosa pues me sentí parte de esa sociedad excluyente. Los pacientes de otras enfermedades como el cáncer, aunque todavía existe mucho miedo y prejuicio con respecto a ellos, son bien acogidos por la sociedad, no sólo con compasión sino con respuestas prácticas en el área científica y de políticas públicas. Pero ¿quién se interesa por los pacientes de Chagas? Además de que el tratamiento es precario, casi inexistente ¿quién se ocupa de sus angustias y frustraciones? Es como si ellos estuvieran sufriendo en el vacío, en la oscuridad. Olvidados, escondidos, sin voz. Y, lo que es peor, sin esperanza. ■

DND*i*
AMÉRICA LATINA
Drugs for Neglected Diseases initiative
Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas
Publicado por la Iniciativa para Enfermedades Olvidadas y copyright realizado en el nombre de la misma institución.
15 Chemin Louis-Dunant
1202 Geneva Switzerland
Tel: +41 22 906 9230
Fax: +41 22 906 9231
www.dndi.org
Rua Santa Heloisa, 5
Rio de Janeiro - RJ, Brasil. 22460-080
Tel: +55 21 2215-2941
www.dndi.org.br
Consejo Editorial: B. Pécout, S. Chang,
J.-F. Alesandrini, E. Stobbaerts.
Gerente de Circulares Informativas: S. Kaenzig/E. van Beek
Correctores de estilo: S. Davies
Desñeador: www.brief.fr
Diagramación: Vento Sul Design
Impresión: www.stampaa.com.br
Créditos de las fotos: DND*i* a menos que se indique algo distinto

Gente nueva en DND*i*

Directorio

Representante de pacientes: Prof. Md. Abul Faiz, Professor de Medicina en Sir Salimullah Medical College Mitford, Dhaka, Bangladesh.