



INFORMATIVO

PLATAFORMA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ENFERMEDAD DE CHAGAS



EDICIÓN DE CUMPLEAÑOS 10 AÑOS DE LA PLATAFORMA CHAGAS Y 110 AÑOS DE LA DESCUBIERTA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

P3

La Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas fue creada en 2009, en el centenario del descubrimiento de la enfermedad, para colaborar en la superación de los desafíos relacionados con la investigación y desarrollo (I+D) para esta enfermedad olvidada. Una red flexible, la Plataforma es orientada a atender las necesidades de las personas afectadas por la enfermedad de Chagas, posibilitando el diagnóstico y el tratamiento de la infección causada por el *Trypanosoma cruzi*.

Creando un ambiente abierto e innovador, la Plataforma promueve reuniones, entrenamientos, estandarización de protocolos, aspectos regulatorios e integración de principios éticos. La Plataforma pretende ofrecer un foro para discusiones técnicas e intercambio de información sobre la enfermedad de Chagas, también considerando la utilización eficiente de los recursos, evitando la duplicación. Actualmente, reúne

a más de 460 miembros de 23 países endémicos y no endémicos. Representando más de 150 instituciones, estos individuos son investigadores, académicos, representantes de gobiernos, organizaciones internacionales y nacionales y asociaciones de pacientes. Los nuevos conocimientos adquiridos y el aumento del número de investigaciones e iniciativas sobre la enfermedad de Chagas son razones para renovar el optimismo y enfatizar la necesidad de mantener una colaboración abierta y un intercambio de información fluido. En la búsqueda por cooperación entre las iniciativas de I+D, la Plataforma Chagas sigue facilitando la investigación clínica, promoviendo capacitación profesional y fortaleciendo las estructuras y capacidades institucionales, con vistas a medicamentos accesibles y más fáciles de administrar, así como nuevas herramientas de diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

P2 EDITORIAL - LOS DIEZ AÑOS DE TRABAJO DE LA PLATAFORMA CHAGAS

P3 LA PLATAFORMA CHAGAS Y LOS PRINCIPALES HITOS DE LA ÚLTIMA DÉCADA PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS: 2009-2019

P4 LA CARTA DE SANTA CRUZ

P5 LA LUCHA DE RIO CHAGAS CONTRA 110 AÑOS DE SILENCIO DE LA ENFERMEDAD

P6 LA ÚLTIMA DÉCADA DE INVESTIGACIÓN PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

P7 TALLER DISCUTE LAS PRIORIDADES DE INVESTIGACIÓN PARA CHAGAS

P8 NUEVOS REGÍMENES PARA EL TRATAMIENTO DE CHAGAS CRÓNICO: BENDITA, UN ENSAYO ALEATORIZADO

P9 CO-INFECCIÓN POR *TRYPANOSOMA CRUZI* Y HIV

P10 BIOMARCADORES PARA LA EVALUACIÓN TEMPRANA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO: LA EXPERIENCIA DE LA RED NHEPACHA

P11 COMENTARIOS SOBRE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN EL DEPARTAMENTO DE JUTIAPA, GUATEMALA

P12 UN MODELO COOPERATIVO PARA MEJORAR EL ACCESO

EDITORIAL

LOS DIEZ AÑOS DE TRABAJO DE LA PLATAFORMA CHAGAS

SERGIO SOSA-ESTANI, DNDi AMÉRICA LATINA

Las dos terapias actuales contra el *Trypanosoma cruzi*, el nifurtimox y el benznidazol, fueran registrados a fines de los años 60 y 70 respectivamente. Desde entonces, sus atributos han sido confirmados, y se demostró el beneficio individual de cura de la infección y prevención de la morbilidad. Además, han contribuido en la interrupción de la transmisión congénita, cuando se trata a niñas y mujeres en edad fértil antes del embarazo, trayendo beneficios en términos de salud pública.

Durante varias décadas, los gobiernos de los países endémicos han concentrado los esfuerzos en la prevención de la ocurrencia de nuevos casos de enfermedad de Chagas a través de iniciativas regionales (INCOSUR, IPA, IPCAM) coordinadas por la OPS-OMS, sobre todo por medio de la eliminación del vector y control de donantes de sangre. Más recientemente se incorporaron formalmente actividades vinculadas al cuidado de las personas infectadas, a través de diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado. Aunque estas acciones son establecidas, reconocidas y acordadas, su cantidad aún es escasa en relación a la población afectada, estimada en más de 6 millones de personas.

Además, diversas iniciativas de organizaciones no gubernamentales, la academia, gobiernos y organismos supranacionales han realizado esfuerzos en el campo de las actividades de investigación básica, preclínica, clínica y de implementación, buscando optimizar las herramientas para la atención de las personas. Para llamar la atención sobre esta enfermedad olvidada y mantenerla en la

agenda de salud pública, se realizaron también campañas de comunicación y acciones de sensibilización.

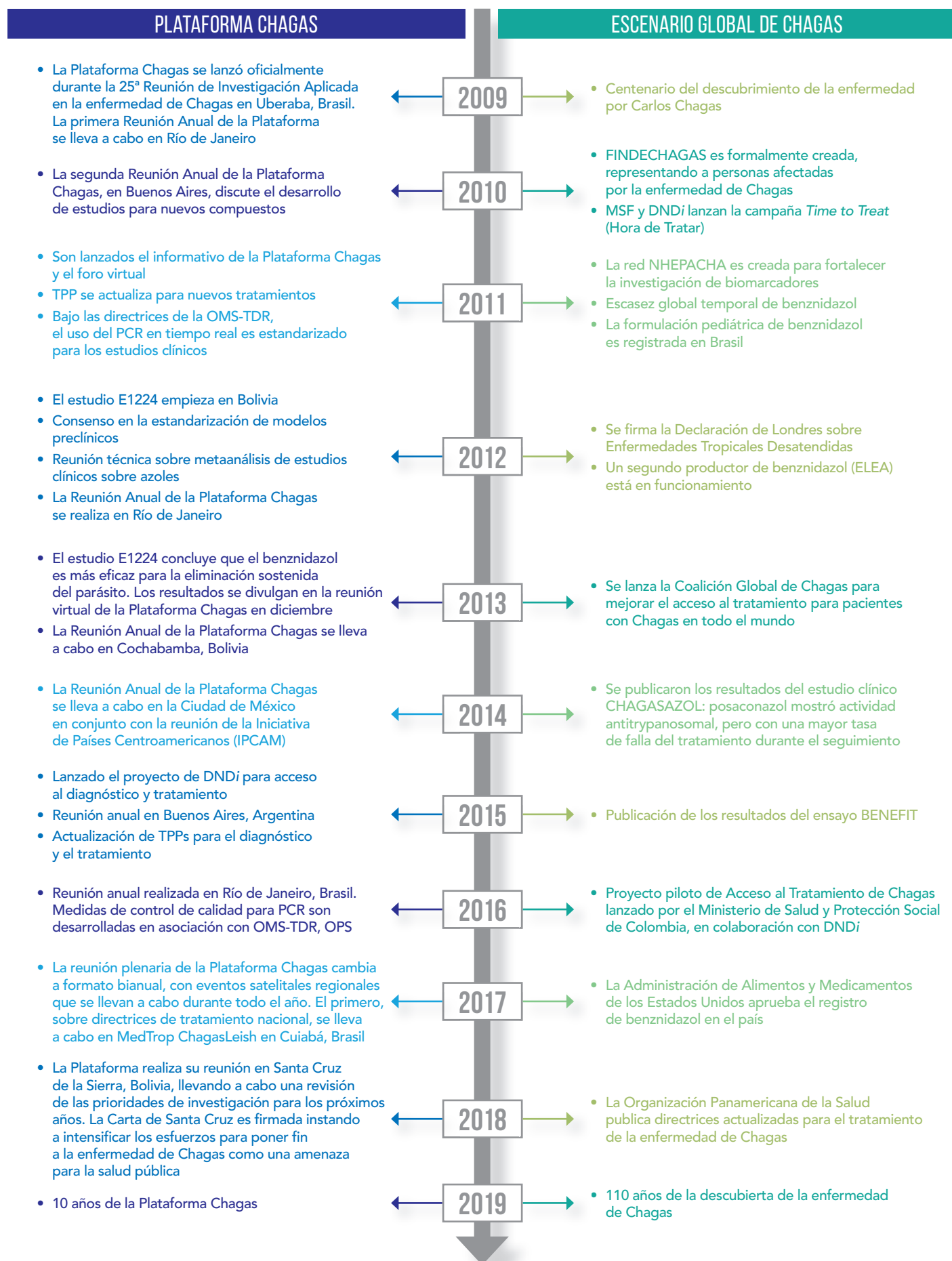
Es en este contexto que la Plataforma de Investigación de Enfermedad de Chagas, coordinada por la DNDi, está cumpliendo 10 años como un espacio de discusiones y definiciones estratégicas tanto en el ámbito de la investigación como en el de acceso, abogacía e intercambio con las asociaciones de personas afectadas. A lo largo de estos años, la Plataforma también desempeñó un papel en la generación de la fundamentación que basó los ensayos clínicos de nuevos esquemas de los actuales medicamentos tripanocidas, solos o en combinación, y en la definición de los lineamientos de los actuales diseños de ensayos clínicos. Además, la red contribuyó en las definiciones metodológicas de laboratorio para la medición de respuesta terapéutica, en la discusión sobre armonización de modelos de ensayos preclínicos, en la integración de estrategias terapéuticas tales como la quimioterapia e inmunoterapias/vacunas terapéuticas, entre otras. También ha sido un espacio donde fueron discutidas y propuestas estrategias para eliminar barreras de acceso al diagnóstico y tratamiento con las herramientas actualmente disponibles, como también reflexiones entre la comunidad científica, decisores de los programas de control y las personas afectadas.

A lo largo de estos 10 años de actividad de la Plataforma, muchos han sido los avances, pero sabemos que aún queda mucho por hacer. Aspiramos a que estas contribuciones, que están renovando las esperanzas de desarrollar herramientas para un mejor cuidado de las personas afectadas, continúen y se incrementen en renovadas ideas, factibles de concretar y que estén al alcance de las personas que lo necesiten. Creemos que podemos seguir contribuyendo activamente a eliminar la enfermedad de Chagas como problema de salud pública. ◀



Participantes de la Reunión de la Plataforma Chagas de 2018, realizada en Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

LA PLATAFORMA CHAGAS Y LOS PRINCIPALES HITOS DE LA ÚLTIMA DÉCADA PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS: 2009-2019





La Carta de Santa Cruz fue aprobada por los participantes de la reunión plenaria de la Plataforma Chagas de 2018.

LA CARTA DE SANTA CRUZ

El 15 de noviembre de 2018, los miembros de la Plataforma de Chagas y de la Coalición Global de Chagas, presentes en la VIII Reunión de la Plataforma Chagas en Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, firmaron la Carta de Santa Cruz, dirigida a gobiernos, organizaciones y donantes, pidiendo que intensifiquen sus esfuerzos para controlar y eliminar la enfermedad de Chagas como problema de salud pública y proponiendo la adopción de las siguientes medidas urgentes:

1. Ampliar el acceso integral al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en el marco de los sistemas de salud.

Esto debe incluir medidas para reducir la transmisión congénita, como la implementación sistemática de tamizajes en mujeres embarazadas y bebés, y mejorar el acceso al diagnóstico y tratamiento para mujeres en edad reproductiva con la participación activa de las comunidades afectadas. Las directrices nacionales también deben garantizar que el diagnóstico y el tratamiento, según las evidencias clínicas más recientes, estén disponibles en los centros de atención primaria de la salud en las comunidades afectadas o cerca de ellas, e integrados en un sistema de referencia y contra-referencia bien definido.

2. Aumentar la inversión en investigación y desarrollo, en alineación con los ODS, para obtener nuevas herramientas terapéuticas más seguras y efectivas.

Esto incluye emprender investigaciones para optimizar el tratamiento actual, identificando y evaluando nuevas entidades químicas (NEQ) que se utilizarán en monoterapia o combinación; desarrollar formulaciones adaptadas para recién nacidos y niños con adecuados estudios de farmacocinética que permitan ajustar las dosis en forma adecuada; desarrollar nuevas vacunas preventivas o terapéuticas para complementar dichas estrategias; desarrollar mejores pruebas diagnósticas;

desarrollar biomarcadores para evaluar la cura siguiente al tratamiento e identificar marcadores de la progresión de la enfermedad; **y diseñar e implementar una cohorte de múltiples países y regiones, colaborativa y de largo plazo para validar estos biomarcadores, y así contribuir a informar y orientar prioridades de investigación.**

3. Mejorar la vigilancia de la enfermedad de Chagas estableciendo la notificación obligatoria de casos crónicos y sus complicaciones en la población general.

Esto permitirá que se conozca la carga y distribución geográfica real de la enfermedad y se puedan poner en marcha estrategias de salud pública apropiadas.

4. Finalmente, para ayudar a revertir el silencio y la negligencia que marcan a la enfermedad de Chagas desde su descubrimiento en 1909, los miembros firmantes de la Plataforma de Investigación de Chagas y la Coalición Global de Chagas apoyan la solicitud de la Federación Internacional de Asociaciones de Personas Afectadas por la Enfermedad de Chagas (FINDECHAGAS) para que se declare oficial el **14 de abril como Día internacional de las personas afectadas por la enfermedad de Chagas**. En este día, cada año, los gobiernos, organizaciones, donantes, personas afectadas y todos los que participan en la lucha contra el Chagas unirán sus esfuerzos para concientizar sobre la enfermedad y homenajear a aquellas personas y familias que han sufrido en silencio.

La Carta de Santa Cruz fue aprobada por los 95 investigadores presentes en la reunión plenaria de la Plataforma Chagas, representantes de 12 países, y hasta el momento cuenta con el apoyo institucional de más de 17 organizaciones.

El texto completo de la Carta está disponible en el sitio: <http://bit.ly/carta-santa-cruz-esp>.

CHAGAS: PARA SACARLA DEL OLVIDO

JAVIER SANCHEZ, COALICIÓN GLOBAL DE CHAGAS

La carta de Santa Cruz reúne los objetivos y el sueño compartido de la Coalición Global de Chagas por un mayor acceso al diagnóstico y tratamiento, así como por más investigación y desarrollo para contar con nuevas herramientas. En sí mismo es el resumen de la hoja de ruta de toda la comunidad de Chagas. El cuarto de los puntos que se piden en la carta, referente al Día Mundial de Chagas, está ya más cerca de verse realidad en la próxima asamblea mundial de la salud, en 2019. A 10 años de la puesta en marcha de la Plataforma y 110 años del descubrimiento de la enfermedad por el doctor Chagas, la Carta de Santa Cruz, elaborada conjuntamente por la Coalición y la Plataforma Chagas, expresa la forma concreta de continuar la lucha por sacar del olvido a tantos miles de personas afectadas por la enfermedad. ◀

LA LUCHA DE RIO CHAGAS CONTRA 110 AÑOS DE SILENCIO

NANCY DOMINGA DA COSTA Y TANIA C. ARAÚJO-JORGE
ASOCIACIÓN RIO CHAGAS

La Organización Mundial de la Salud estima en 6 millones el número de personas infectadas con *Trypanosoma cruzi* en el mundo. No obstante, la enfermedad de Chagas es muy antigua, habiéndose encontrado ADN del parásito en momias humanas de 9 mil años de antigüedad, en la región de los Andes. Mucho más reciente fue su descubrimiento como patología, por Carlos Chagas, en 1909. Y aún más reciente ha sido la organización de las asociaciones de portadores en todo el mundo alrededor de la Federación Internacional de Asociaciones de Personas Afectadas por la enfermedad de Chagas (FINDECHAGAS), otorgándole un nuevo ritmo a la lucha por el derecho al acceso al diagnóstico y tratamiento de las poblaciones afectadas y asumiendo el protagonismo de esta lucha.

En Río de Janeiro, nuestra Asociación tiene una historia muy particular: su origen se dio a través del espacio de encuentros mensuales proporcionados por un curso de extensión del Instituto Oswaldo Cruz (IOC) llamado "Hablamos de Chagas con CienciArte". El curso originó el Colectivo Rio Chagas, que a su vez decidió estructurarse en Asociación Rio Chagas, con dirección, consejos fiscal y científico y personería jurídica propia.

Al principio los encuentros ocurrían solo los días de clase del curso. De a poco, la Asociación fue creando su autonomía. Hoy la sociedad continúa, y la Asociación y el curso se refuerzan mutuamente – este último funciona los segundos lunes de cada mes, con talleres prácticos de CienciArte, abierto a quienes quieran participar.



Acción de la Rio Chagas en la Plaza Cinelândia, en el centro de Río de Janeiro.

En 2018 la Asociación Rio Chagas llevó a cabo acciones destacadas, que muestran su vigor y el ánimo de sus participantes: 1- hizo visitas al Hospital Universitario de Fundão, de la Universidad Federal de Río de Janeiro, para divulgar a la Asociación en otros servicios especializados en el tratamiento de la enfermedad de Chagas; 2- participó en la campaña de medios con Médicos Sin Fronteras; 3- promovió dos cursos de artesanías: porcelana fría y personalización de sandalias; 4- participó de eventos en la Fundación Oswaldo Cruz - Fiocruz, como la reunión del programa FioChagas, Ciclo Carlos Chagas de Charlas y Feria de Talentos Fiocruz Saludable; 5- instaló un puesto de venta de artesanías en la fiesta de los estudiantes del IOC y en el Sindicato de Fiocruz; 6- participó del Congreso Brasileño de Medicina Tropical, en Recife, y del Simposio Ciencia, Arte y Ciudadanía, en Río de Janeiro; 7- participó en la Asamblea de FINDECHAGAS en México. En el 2019, Rio Chagas realizó una acción de divulgación ante los comerciantes en la Feria de Tradiciones Nordestinas, en São Cristóvão.

Es hermoso mirar hacia atrás y ver estos logros. Un grupo de personas sencillas, en su mayoría personas mayores y con una serie de limitaciones físicas impuestas por la progresión de la enfermedad crónica, que sin embargo ya tienen un grado de conciencia de su rol como protagonistas del proceso de lucha contra la invisibilidad de la enfermedad de Chagas. Estamos seguras de que este es el camino, y nos mantendremos firmes al recorrerlo. ◀

LA ÚLTIMA DÉCADA DE INVESTIGACIÓN PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

ISRAEL MOLINA, HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRON

Desde el descubrimiento de la enfermedad de Chagas hasta los días actuales, han pasado más de 100 años. Los primeros bocetos dibujados a mano por el Dr. Carlos Chagas a principios de siglo XX han dado paso a imágenes hiperrealistas de microscopía electrónica o las coloridas formas generadas por microscopía de bioluminiscencia.

Afortunadamente, las NTDs o enfermedades tropicales desatendidas también se han visto beneficiadas, aunque no de manera equitativa, de los últimos avances tecnológicos. Sin duda alguna, esto ha supuesto un incremento exponencial en la generación de conocimiento, hasta el punto de que en las últimas dos décadas se han publicado más artículos que en los 90 años previos. El impacto que esto ha supuesto es indudable y son numerosos los avances que se han obtenido, que están ayudando a entender una de las enfermedades tropicales más desafiantes para los clínicos. Las nuevas plataformas de "drug discovery" han culminado con la selección de posibles candidatos que tras mucho esfuerzo económico y humano han conseguido ser evaluados en ensayos clínicos con pacientes. Los inhibidores de la síntesis de ergosterol han merecido una especial atención por ser los primeros que despertaron el interés de los investigadores básicos. Si bien los resultados no fueron lo esperanzadores que parecían en un principio,

han abierto una interesante línea de investigación para la evaluación de prometedoras combinaciones.

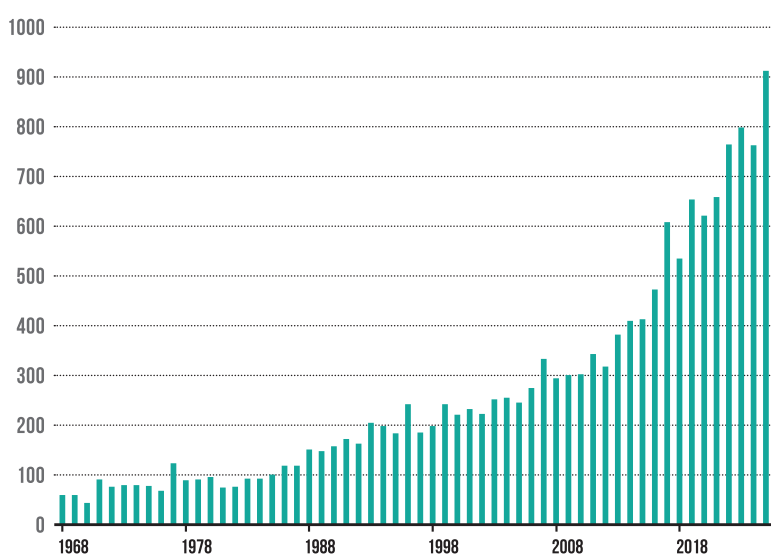
Se destacan también nuevos candidatos como el fexinidazol, que además de ser el primer fármaco en fase avanzada de desarrollo contra la enfermedad del sueño en los últimos 30 años, también se está evaluando contra la enfermedad de Chagas.

Asimismo, y la espera de nuevos compuestos en actual fase pre-clínica, se están evaluando nuevos abordajes terapéuticos con interesantes modificaciones de dosificación y posología de los antiguos agentes tripanocidas.

Los modelos animales preclínicos han demostrado no ser del todo fiables a la hora de predecir la respuesta terapéutica en los subsiguientes ensayos clínicos en humanos. Las novedosas técnicas de diagnóstico por la imagen como la bioluminiscencia y la microscopía confocal se han aliado para suplir esa deficiencia o por

lo menos intentar mitigarla, hasta el punto que pueden llegar a cambiar de una manera rotunda el paradigma de la evaluación de la actividad tripanocida de los nuevos compuestos candidatos. En paralelo, la incorporación de estas nuevas técnicas diagnósticas nos ha permitido entender la fisiopatogenia de la enfermedad de Chagas, pudiendo demostrar la existencia de formas parasitarias quiescentes que nos hacen replantear el abordaje terapéutico de esta infección.

ARTÍCULOS PUBLICADOS SOBRE ENFERMEDAD DE CHAGAS:



Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Con el siglo XXI la enfermedad de Chagas ha entrado de lleno en la 4ª revolución industrial, en que las más avanzadas tecnologías se ponen al servicio de los más desfavorecidos. Pero de nosotros dependerá no dejar-nos deslumbrar por el brillo lo nuevo, cuando nos falta entender los principios de la enfermedad y sobre todo cuando todavía no hemos conseguido que todos los pacientes tengan ni siquiera acceso al diagnóstico de la enfermedad. Un camino largo y arduo, que con la tecnología de aliada seguro se nos hará más fácil y llevadero. ◀

TALLER DISCUTE LAS PRIORIDADES DE INVESTIGACIÓN PARA CHAGAS

COLIN FORSYTH, DNDi

Los días 14 y 15 de noviembre de 2018, la Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas celebró su Reunión Plenaria en Santa Cruz, Bolivia, reuniendo a 95 participantes de 12 países para discutir las prioridades en la investigación sobre la enfermedad de Chagas. El primer día se realizó un taller en el que los participantes se dividieron en tres grupos: 1) investigación preclínica (incluyendo el descubrimiento de fármacos y biomarcadores); 2) investigación clínica; y 3) investigación de la implementación. Cada grupo discutió las principales dificultades, necesidades y oportunidades específicas de su área. Las conclusiones clave se resumen en la siguiente tabla.

GRUPO	PRINCIPAL DIFICULTAD	ACCIÓN DE ALTA PRIORIDAD
DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS	La falta de comprensión de la fisiopatología de la enfermedad de Chagas impide que el descubrimiento y el desarrollo de fármacos avancen con una mejor llegada al entorno clínico.	Continuar con los proyectos de descubrimiento de fármacos en paralelo con un esfuerzo colectivo a gran escala, para responder preguntas básicas como "¿Cuál es la cura para la enfermedad de Chagas?" y "¿Cuál es el impacto de las subpoblaciones de parásitos en campo?"
BIOMARCADORES	Para validar los biomarcadores, la cura serológica es actualmente el único sustituto disponible, pero conlleva un proceso largo y costoso.	Planificar y evaluar la viabilidad y la aceptación reglamentaria del desempeño de un estudio retrospectivo bien diseñado dentro de un Consorcio de Biomarcadores de Chagas, aprendiendo y ampliándose a partir de experiencias anteriores, como NHEPACHA
INVESTIGACIÓN CLÍNICA	Asegurarse de que los estudios estén diseñados teniendo en cuenta la variación (geográfica y genética) en la enfermedad y sean capaces de medir con eficacia los efectos de la farmacoterapia.	Crear un grupo de trabajo para planificar y comenzar a realizar un estudio de cohorte multicéntrico para confirmar los efectos de la farmacoterapia, validar biomarcadores y definir mejor los factores de riesgo para la progresión clínica.
INVESTIGACIÓN DE LA IMPLEMENTACIÓN	Los modelos de atención no siempre están adaptados a los contextos/ necesidades de cada país/entorno.	Simplificar los algoritmos de diagnóstico para aumentar la disponibilidad de pruebas y reducir las barreras para los pacientes.

Los grupos coincidieron en que las iniciativas colaborativas y multicéntricas representan la mejor manera de abordar las principales necesidades de investigación. Los estudios longitudinales a gran escala pueden mejorar la comprensión de los biomarcadores y el impacto de la farmacoterapia en los resultados clínicos. Todos los grupos destacaron la necesidad de una mayor coordinación tanto dentro como entre las diferentes áreas de investigación. Un plan de investigación integral, resumiendo claramente los beneficios para las personas afectadas y otras partes interesadas, mejoraría la coordinación entre los grupos y fortalecería los esfuerzos para asegurar el financiamiento. Las fuentes sostenibles de financiamiento y el fuerte compromiso político de los gobiernos son fundamentales para abordar las principales necesidades de investigación sobre la enfermedad de Chagas. ◀

NUEVOS REGÍMENES PARA EL TRATAMIENTO DE CHAGAS CRÓNICO: BENDITA, UN ENSAYO ALEATORIZADO

FABIANA BARREIRA, BETHANIA BLUM, Y EQUIPO DEL PROYECTO
BENDITA, DND/AMÉRICA LATINA

La enfermedad de Chagas es una de las enfermedades más desatendidas del mundo. El benznidazol (BZN), un medicamento nitroheterocíclico, es el tratamiento más indicado. El ensayo Bendita evaluó nuevos regímenes de BZN como la monoterapia y en combinación con fosravuconazol, un triazol fungicida de amplio espectro.

Bendita (sigla de *Benznidazole New Doses Improved Treatment and Associations*, o nuevas dosis de benznidazol, mejor tratamiento y asociaciones) fue un ensayo de fase II, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado en Bolivia entre 2016 y 2018. El objetivo del estudio fue determinar la eficacia y seguridad de distintos regímenes de BZN, como la monoterapia o en combinación con fosravuconazol, para la reducción y eliminación de la parasitemia de *Trypanosoma cruzi* en adultos con enfermedad de Chagas indeterminada crónica. Los centros que participaron del ensayo formaban parte de la Plataforma de Atención Integral a los Pacientes con

Enfermedad de Chagas en Cochabamba (investigador principal: Faustino Torrico), en Tarija (investigadora principal: Lourdes Ortiz) y en Sucre (invEl punto final de eficacia primaria fue la respuesta parasitológica por la reacción en cadena de la polimerasa cualitativa serial al final del tratamiento y mantenida durante 6 meses. A los 12 meses se analizó la eficacia secundaria.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de CEADES, Bolivia, el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Simón, Bolivia, y el Comité de Ética del Hospital Clínico de Barcelona, España (ClinicalTrials.gov número NCT03378661).

Participaron del estudio un total de 210 pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica indeterminada, asignados de forma aleatoria en uno de estos seis regímenes de tratamiento o al placebo: BZN 300 mg al día, tomados durante a) 8 semanas, b) 4 semanas o c) 2 semanas; d) BZN 150 mg al día durante 4 semanas; e) BZN 150 mg al día durante 4 semanas en combinación con E1224 300 mg por semana; f) BZN 300 mg (dosis semanal) durante 8 semanas en combinación con E1224 300 mg por semana; g) placebos correspondientes. Del total de pacientes, 202 concluyeron el estudio y las características demográficas y los valores de referencia fueron comparables entre los tratamientos.

El análisis de eficacia primaria presentó resultados positivos tanto en la respuesta al tratamiento como en términos de seguridad y adhesión al tratamiento. Más del 80% de los pacientes en todos los grupos de tratamiento respondieron al tratamiento, en comparación con el 3,3% en el grupo de placebo. El brazo de tratamiento de dos semanas es particularmente prometedor, pues además de ser significativamente más corto que el tratamiento estándar, ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a efectos adversos. El estudio contó con una muestra limitada de participantes en cada brazo y tuvo su comparación con el placebo. Es importante que los

estudios confirmatorios demuestren su eficacia en relación al régimen estándar de BZN. La adopción de un régimen más corto de BZN puede tener un impacto en las demandas médicas y en la salud pública, ayudando a eliminar una de las barreras a la expansión del acceso al tratamiento contra Chagas en la región.

Los resultados detallados se publicarán en breve. ◀



Espera para consulta en la Plataforma Chagas de Cochabamba, uno de los centros de investigación clínica del estudio BENDITA.

CO-INFECCIÓN POR *TRYPANOSOMA CRUZI* Y VIH

ANDREA SILVESTRE, INI/FIOCRUZ Y UFRJ; EROS ALMEIDA, UNICAMP

En su fase crónica, cuando la enfermedad de Chagas suele ser comúnmente diagnosticada, el *Trypanosoma cruzi* se encuentra en su forma latente por acción del sistema inmunológico del huésped. La reactivación de la enfermedad puede ocurrir en condiciones de baja inmunidad, con elevación de la parasitemia. En casos avanzados de inmunosupresión, las serologías pueden volverse negativas, y el diagnóstico de la reactivación se hace por medio de análisis parasitológicos directos o histopatológicos. El cuadro clínico tiende a ser más grave que el de la infección aguda, con meningoencefalitis o miocarditis frecuentes, haciendo imperativo el diagnóstico y tratamiento precoces, buscando la reducción de la elevada letalidad.

La enfermedad de Chagas continúa siendo endémica en América Latina, donde el reciente proceso de migración fue responsable de la urbanización de esta enfermedad y globalización hacia áreas no endémicas. Se ha vuelto más frecuente la exposición a condiciones de baja inmunidad, como neoplasias, enfermedades autoinmunes, inmunosupresión asociada a trasplantes, y sobre todo al riesgo de coinfección con VIH, situación en la que el *T. cruzi* puede presentar un comportamiento oportunista. La OMS estima que los casos de coinfección *T. cruzi*-VIH han sido diagnosticados y publicados en la mayoría de los países de los continentes americano y europeo, además de Australia y Japón.

Brasil fue pionero al reconocer, en 2004, la reactivación de la enfermedad de Chagas como condición definitoria de sida, reafirmada en 2005 por la OMS/OPS. En ese momento, el diagnóstico del VIH/sida era tardío, a menudo realizado a partir de síntomas, y el tratamiento antirretroviral (TARV) se establecía solo con CD4 reducido (<350 células/mm³) o condiciones definidoras de sida. Las frecuentes reactivaciones se manifestaban principalmente como meningoencefalitis o abscesos cerebrales, por lo

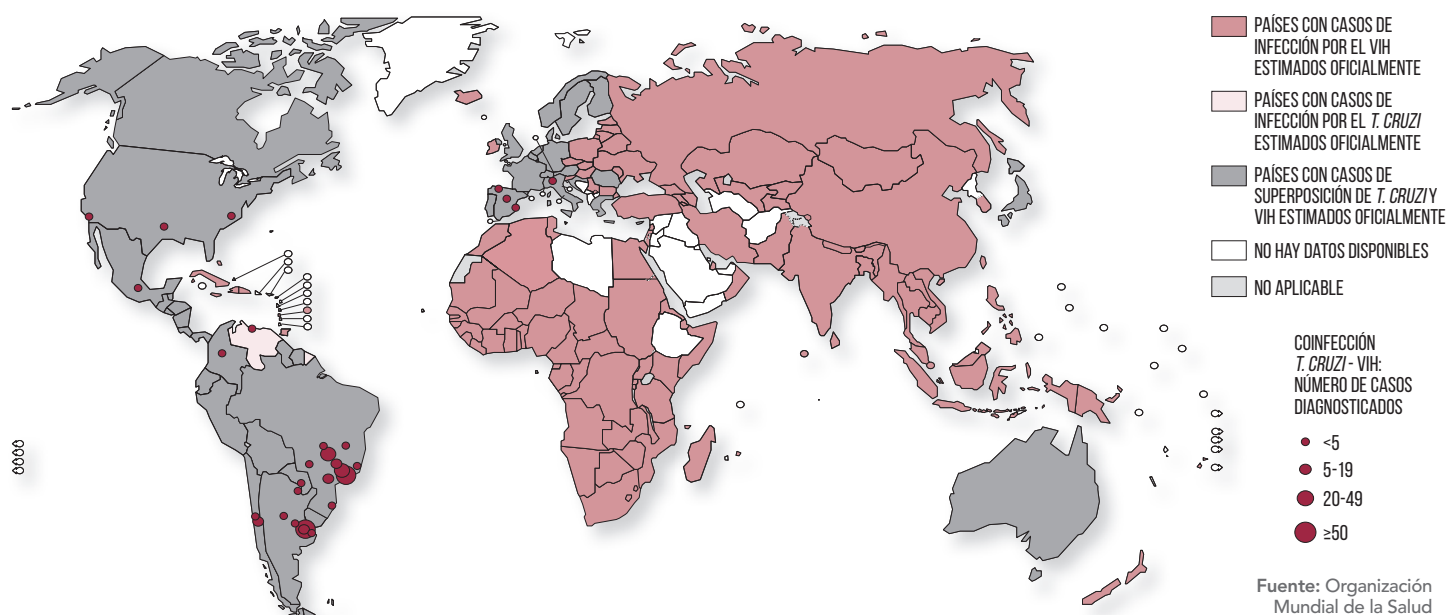
que necesitaban tratamiento antiparasitario inmediato ante el diagnóstico, por 60 días. La profilaxis secundaria podría indicarse mientras persista la condición de baja inmunidad (CD4<200 cels/mm³).

Se identificaron niveles de linfocitos CD4<200 cels/mm³ en más del 80% de los casos de reactivación y también fue frecuente la observación de carga viral alta. La parasitemia elevada estuvo presente en el 50% de los casos, con una asociación de riesgo menos evidente. Se discute también la participación de diferentes subpoblaciones de *T. cruzi* en la génesis de manifestaciones clínicas de la reactivación.

A partir del 2013, se adopta la ampliación de la TARV de forma independiente de la presencia de enfermedad definitoria y/o nivel de CD4, lo que volvió infrecuente el diagnóstico de pacientes con inmunidad muy comprometida. En teoría, esta medida redujo la probabilidad de reactivación de la enfermedad de Chagas entre individuos VIH reactivos, siempre y cuando éstos hayan sido correctamente diagnosticados. Además, las condiciones de superposición del riesgo epidemiológico para ambas infecciones pueden estar disminuyendo en Brasil, puesto que el grupo etario más afectado por nuevos casos de VIH/sida es el de 20-39 años, en la que se encuentran hoy menos casos de enfermedad de Chagas.

La tasa de reactivación en la coinfección Chagas-VIH estuvo entre 20-25% en estudios del período pre y post-TARV con largo tiempo de seguimiento. Sin embargo, incluso en poblaciones diagnosticadas en el período en que la TARV se encuentra más disponible y eficaz, aunque ante un seguimiento más corto, la tasa de reactivación sigue siendo preocupante, entre 9,8-11%. Así, ante este riesgo potencial y de continuos cambios en el perfil epidemiológico de ambas enfermedades, la vigilancia de ambas condiciones nunca debe decaer ◀

DISTRIBUCIÓN GLOBAL DE CASOS DIAGNOSTICADOS Y PUBLICADOS DE COINFECCIÓN POR *TRYPANOSOMA CRUZI* Y VIH - 2006 - 2010



Fuente: Organización Mundial de la Salud

Uno de los mayores obstáculos al desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas ha sido la falta de marcadores claros y precoces que se correlacionen con los resultados del tratamiento clínico.



BIOMARCADORES PARA LA EVALUACIÓN TEMPRANA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO: LA EXPERIENCIA DE LA RED NHEPACHA

JULIO ALONSO-PADILLA Y MARIA JESUS PINAZO,
ISG GLOBAL, ESPAÑA.

M. CARMEN THOMAS, INSTITUTO DE PARASITOLOGÍA
Y BIOMEDICINA LÓPEZ NEYRA, ESPAÑA

La ausencia de biomarcadores prácticos y confiables para la evaluación temprana de la respuesta al tratamiento es todavía un gran inconveniente

en el manejo clínico de la enfermedad de Chagas crónica. El uso de los diagnósticos serológicos o moleculares actualmente disponibles no sirve, teniendo en cuenta que: 1) la reversión serológica a un estado inmunológico no reactivo puede tardar décadas; y 2) una detección molecular negativa no es un indicador definitivo del aclaramiento del parásito, ya que puede estar oculto profundamente en los tejidos y su presencia en el ADN puede no ser detectada por la reacción de la polimerasa de la sangre circulante. Además, las complejas interacciones que existen entre el huésped y el patógeno durante la fase crónica de la infección complican aún más el seguimiento de los pacientes, lo que probablemente requerirá el uso de varios biomarcadores a la vez.

La evaluación y validación de varias combinaciones de biomarcadores ha sido el ámbito de trabajo de la red NHEPACHA en los últimos años. Su acrónimo significa "Nuevas herramientas para el diagnóstico y la evaluación de los pacientes con enfermedad de Chagas". Es una red iberoamericana que abarca un total de 13 grupos de médicos e investigadores de 9 países, que acordaron compartir un conjunto de antígenos parasitarios (para ser evaluados como biomarcadores), muestras de suero de pacientes y registros clínicos en un estudio ciego con muestras codificadas. En su progresión, la red evolucionó e incluyó dos equipos más, que demostraron gran interés en la evaluación de sus conjuntos de antígenos. En el contexto del trabajo de la red, se está realizando un estudio retrospectivo con la inclusión de 504 muestras de 221 pacientes y 42 sujetos de controles sanos procedentes de seis países diferentes; muestras que van desde pretratamiento (línea de base) hasta el seguimiento después de más de 2 años de tratamiento. Estas muestras se compartieron cordialmente entre instituciones en el marco de la naturaleza colaborativa de la red, y todas se analizaron en comparación con los diferentes biomarcadores incluidos en el estudio (KMP11-HSP70-PFR2-3973; F29; el antígeno sintético α -galactosyl KM24; y conjunto de bmks de la compañía InfYnity). Estas pruebas se basaron en ensayos de tipo ELISA, ya sea utilizando lecturas colorimétricas o quimioluminiscentes. En total, se evaluaron 21 antígenos de cuatro laboratorios diferentes a lo largo del estudio.

En este momento estamos a punto de alcanzar un hito importante del estudio, ya que el análisis de los resultados de bmks está siendo procesado por el equipo de estadísticos del Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal), la institución que ha coordinado la red. ◀

COMENTARIOS SOBRE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN EL DEPARTAMENTO DE JUTIAPA, GUATEMALA

TESTIMONIO DE LA **DRA. ELSA BERGANZA**, DEL DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA DEL ÁREA DE SALUD E JUTIAPA

Desde 2018, Guatemala demuestra su liderazgo para la eliminación de la enfermedad de Chagas aportando en el **Proyecto Alianzas para la Eliminación de la Enfermedad de Chagas como Problema de Salud Pública en Centroamérica y México**. Participan del Proyecto las organizaciones Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDI), Fundación Mundo Sano y el Centro Internacional de Investigaciones para el Desarrollo (IDRC, Canadá), bajo el liderazgo del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social y con la coordinación de la Universidad de San Carlos de Guatemala, y el apoyo de la Asociación de Investigación y Estudios Sociales, y la Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) en Guatemala.

Los modelos de acceso exitosos deben garantizar desde un inicio la sostenibilidad en el tiempo de las acciones previstas. Uno de los pilares cruciales a desarrollar es el fortalecimiento de las capacidades locales de los servicios de salud – así, en 2018, dos referentes médicos de Guatemala hicieron una pasantilla en la Fundación CEADES de Bolivia para desarrollar su experiencia en la práctica clínica y la investigación. La **Dra. Elsa Berganza, del Departamento de Epidemiología del Área de Salud de Jutiapa**, fue uno de esos profesionales y presenta abajo su testimonio.

Guatemala es un país en desarrollo. Muchos de los problemas de salud son derivados de la pobreza, la difícil accesibilidad a los servicios de salud y falta de fuentes de trabajo. El departamento de Jutiapa no es ajeno a estas circunstancias. Algunos de los problemas de salud no se logran abordar integralmente debido a debilidades y barreras en el sistema de salud. La enfermedad de Chagas afecta principalmente a la población en condición de pobreza, en áreas rurales de nuestro país.

La enfermedad Chagas se considera como desatendida. Por ser un problema que impacta en la salud de la población de manera silenciosa, las políticas de salud para esta enfermedad todavía no son suficientemente priorizadas. La vigilancia epidemiológica, el diagnóstico, el tratamiento y el registro de la enfermedad de Chagas en los sistemas de salud deben ser mejorados, y las acciones que se ejecutan necesitan buscar un enfoque integral.

Hacer la pasantía en la Plataforma Chagas en Cochabamba, Bolivia, me permitió darme cuenta que la enfermedad debe ser abordada de manera integral, con estrecha comunicación y seguimiento con los pacientes. El personal de salud debe estar empoderado del problema del paciente, que no se debe tratar como una consulta más, sin mayor apego. Debe existir empatía entre los pacientes y el personal de salud, y lo más importante es que para obtener buenos resultados no se necesita una cuantiosa inversión – más bien se debe dar un buen uso y buena administración de recursos e insumos.

Uno de los productos que obtuvimos de la pasantía en Bolivia es la implementación de una clínica para la atención de los pacientes con Chagas en uno de los municipios más críticos para Chagas de Jutiapa. Además, esperamos

MAPA DE GUATEMALA



que los profesionales de salud estén capacitados con conocimientos y competencias pertinentes para atender a las personas que padecen esta enfermedad. Así podemos identificar, captar, diagnosticar y tratar oportunamente, y lograr que el seguimiento a los pacientes sea personalizado, con estudios complementarios, y que se realice amplia vigilancia del vector, con la notificación de los pacientes sobre la presencia del mismo. Todo esto con el propósito de brindar una mejor atención y garantizar calidad de vida a estos pacientes que padecen una de las enfermedades desatendidas.

Se pretende realizar cambios en algunas estrategias para la atención de pacientes en el municipio de Comapa, departamento de Jutiapa, implementando una clínica de atención como plan piloto, que se convierta en un modelo de atención para la enfermedad de Chagas en las Áreas de salud del país que se consideran endémicas. ◀

UN MODELO COOPERATIVO PARA MEJORAR EL ACCESO

CAROLINA BATISTA, CONSULTORA DE SALUD GLOBAL

Más de seis millones de personas están infectadas por *T. cruzi*, el protozoo que causa la enfermedad de Chagas. Existen opciones de tratamiento disponibles.

Sin embargo, más del 90% de los casos estimados no tienen acceso al diagnóstico y tratamiento, a pesar del progreso significativo logrado en el control de vectores y la seguridad de la transfusión de sangre en las últimas décadas.

Mientras la DNDi continúa sus esfuerzos por desarrollar nuevas opciones de tratamiento, también lanzó una iniciativa de acceso para abordar estas necesidades. Esta estrategia se desarrolló, en línea con expertos globales y proyectos iniciados en Colombia, Estados Unidos y Guatemala, como parte de un enfoque de varias instituciones. El objetivo de esta iniciativa no es solo mejorar el acceso a las herramientas existentes, sino también allanar el camino para la adopción de nuevas herramientas que surjan.

El modelo de asociación que la DNDi ha adoptado con éxito para la investigación y desarrollo es la base de su iniciativa de acceso, y asegura la sostenibilidad al actuar como un catalizador para que las partes interesadas del país lideren el proceso.

Este enfoque apoya los esfuerzos globales de acceso al tratamiento de la enfermedad de Chagas. Se desarrollan estrategias en colaboración con la Organización Mundial de la Salud - OMS, la Organización Panamericana de la Salud - OPS, la Coalición Chagas y otros, pero los objetivos son impulsados por los países.

METODOLOGÍA DE ACCESO “4-D” DE LA DNDi:

DIAGNOSTICAR (DIAGNOSE): El primer paso es hacer un mapeo de los grupos de interés, los datos epidemiológicos y de políticas, las barreras, el compromiso político y las oportunidades. Finalmente, los actores locales se comprometen en impulsar los proyectos venideros.

DISEÑAR (DESIGN): Una vez que se identifican las necesidades y prioridades, se diseña un plan con los socios del país. El plan debe ser pragmático, basado en evidencias, delineando claramente los roles y responsabilidades. Incorpora objetivos globales adaptados a contextos locales. Se definen los indicadores para medir el impacto, así como los cronogramas. A su vez se diseña la estrategia y actividades de información, educación y comunicación (IEC).

ENTREGAR (DELIVER): Implementación del proyecto y ejecución del plan de IEC. Se desarrollan capacidades y recogen datos. Si necesario, se ajustan directrices y políticas. Es necesario asegurar la disponibilidad de medicamentos y el diagnóstico, de modo que los esfuerzos para aumentar la escala no se vean comprometidos por la falta de herramientas.

DEMOSTRAR IMPACTO (DEMONSTRATE IMPACT): El monitoreo y la evaluación son elementos clave a lo largo del proyecto. La evidencia generada orienta el cambio de políticas y permite replicarlo en contextos similares.

Los esfuerzos por acceso van de la mano con los esfuerzos del área de investigación y desarrollo de la DNDi para combatir el Chagas. La iniciativa de acceso de la DNDi proporciona un modelo que favorece el aumento necesario de forma urgente en el acceso al diagnóstico y tratamiento. También espera asegurar que los resultados de la innovación tengan éxito en llegar hasta las personas desatendidas, que son quienes más los necesitan. ◀

Publicado por la *Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi)*

DNDi América Latina
Rua São José 70,
sala 601
Rio de Janeiro - RJ,
Brasil
20010-020
Tel: +55 21 2529-0426
www.dndial.org

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

CONSEJO EDITORIAL:
Colin Forsyth,
Marina Certo
y Sergio Sosa-Estani

ORGANIZACIÓN
Y PRODUCCIÓN:
Karoline Belo,
Marina Certo
y Karla Menezes

FOTOS:
Ana Ferreira
y Marina Certo (P5)

TRADUCCIÓN:
Ipê Traduções

REVISIÓN:
Andrea Marchiol,
Carolina Alfaro,
Colin Forsyth,
Daira Ordoñez,
Karla Menezes,
Karoline Belo,
y Marina Certo

DISEÑO
GRÁFICO:
Bruno Silva

DNDi

Drugs for Neglected Diseases *initiative*
Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas
Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas