



La Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas fue inaugurada por DNDi y sus socios en 2009, año del centenario del descubrimiento de la enfermedad. Tiene como objetivo principal apoyar concretamente los desafíos de Investigación y Desarrollo (I+D) en Chagas, por medio de una red, flexible y orientada por las necesidades de salud, que posibilite la obtención y disponibilidad de nuevos medicamentos para el tratamiento de la infección por *T. cruzi*.

Si bien el año 2011 reflejó el nacimiento de un nuevo escenario de desarrollo de nuevos fármacos para Chagas, con el inicio de varios estudios clínicos en América Latina y España; el año 2012 ha permitido su consolidación, una vez que la mayor parte de los estudios han terminado el reclutamiento de sus pacientes y están en la fase de seguimiento, haciendo que las expectativas de miles de personas afectadas por la enfermedad de Chagas puedan ser mantenidas.

Desde su inauguración, la Plataforma se ha comprometido a adaptarse a los retos presentes en el nuevo escenario de I+D en Chagas, proporcionando herramientas para apoyar la aplicación de los estudios. Por esta razón la segunda edición del Informativo buscó profundizar los desafíos de la implementación de estudios clínicos, concentrándose en presentar la necesidad de identificar biomarcadores de eficacia terapéutica para Chagas. A lo largo de esta edición veremos los esfuerzos realizados para llenar esta laguna que hasta hoy dificulta el desarrollo de nuevos estudios clínicos, la generación de evidencias que legitimen la indicación terapéutica, bien como la confianza para que los portadores realicen adecuadamente el tratamiento. De esta forma, buscamos mapear las principales iniciativas en biomarcadores de eficacia terapéutica en la enfermedad de Chagas – identificando también sus desafíos – sin pretender, no obstante, que sea una presentación exhaustiva. Se trata de un comienzo de las acciones a implementar para que hallazgos prometedores sean identificados.

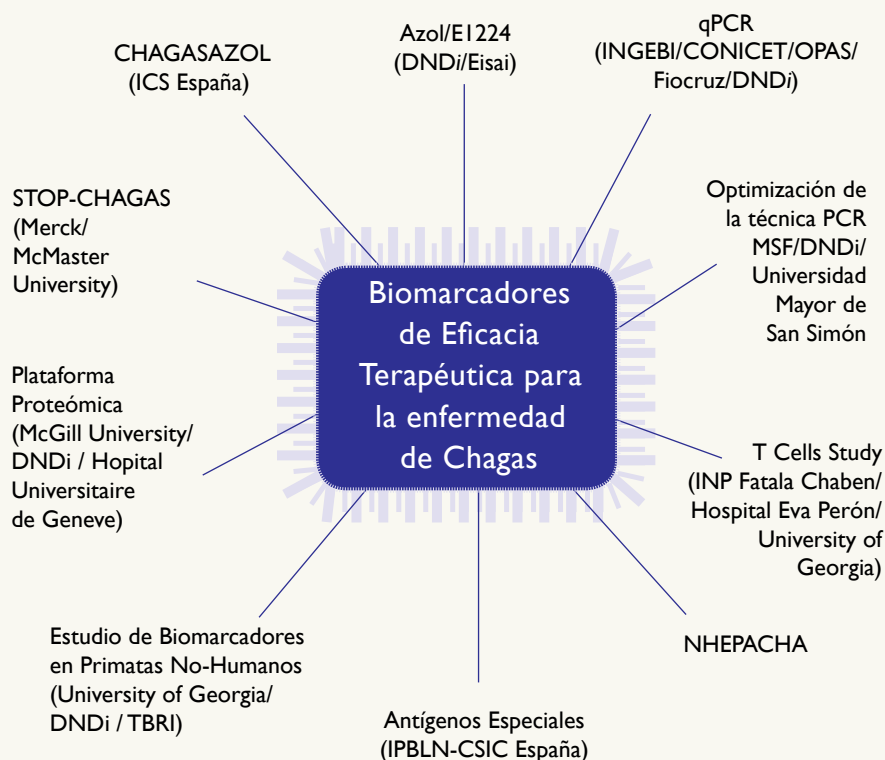
En suma, la segunda edición del Informativo de la Plataforma presenta una oportunidad más para que todos aquellos involucrados con la I+D en Chagas puedan trabajar sinérgicamente en la búsqueda de respuestas para aquellos afectados por la enfermedad.

INFORMATIVO 0.2

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

RIO DE JANEIRO, SEPTIEMBRE DE 2012

PANOMARA DE LOS ESTUDIOS



SUMARIO

¿Por qué ocuparnos de los biomarcadores en Chagas?.....	pg. 2	Respuesta de las Células T.....	pg. 14
Inauguración de la “Casa de la Chagas” en Recife	pg. 3	Red NHEPACHA	pg. 15
Perspectivas del terreno.....	pg. 4	Plataforma Proteómica.....	pg. 16
Compuestos Azólicos	pg. 6	Antígenos especiales	pg. 17
BENEFIT, Pop-PK y PCR	pg. 9	Noticias sobre Acceso	pg. 18
Estado del Arte qPCR	pg.10	Glosario	pg. 20
Estudio TRAENA.....	pg. 12		

¿POR QUÉ OCUPARNOS DE LOS BIOMARCADORES PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS?

Isabela Ribeiro e Eric Chatelain*

La enfermedad de Chagas es una enfermedad compleja con una interacción delicada entre el parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) y el sistema inmune del huésped para controlar la infección. Su evolución puede tardar mucho tiempo. Existe una clara necesidad de desarrollar nuevos medicamentos para el tratamiento de Chagas, ya que los que se encuentran disponibles en la actualidad presentan problemas significativos en su cumplimiento, incluyendo efectos adversos frecuentes y limitaciones de evidencia sólida de su eficacia en la etapa crónica de la enfermedad.

Un importante obstáculo para el desarrollo de nuevos medicamentos para la enfermedad de Chagas crónica, es, sin embargo, la ausencia de marcadores claros y tempranos que se correlacionen con el resultado del tratamiento clínico.

Si definimos el marcador subrogado o indirecto como un marcador biológico que pretende sustituir un criterio de valoración clínico con el objeto de predecir un beneficio clínico (sobre la base de evidencia epidemiológica, terapéutica, pato-fisiológica u otra evidencia científica), el subrogado tradicionalmente aceptado para la enfermedad de Chagas – es decir, la seroconversión – exige un seguimiento a muy largo plazo que no resulta compatible con el desarrollo de medicamento.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*) suele ser considerada como un potencial método de elección para detectar parásitos en la sangre de los pacientes (para efectos de diagnóstico). Actualmente se está trabajando mucho con base en este método para la detección de *T. cruzi* en muestras de sangre (estudio del método PCR para optimizar el procedimiento de muestreo; optimización y validación del método internacional PCR en tiempo real; los estudios E1224, STOP-CHAGAS, CHAGASAZOL, BENEFIT y TRAENA). Si bien esta técnica puede resultar muy útil para evaluar el fracaso de los tratamientos en estudios clínicos, el desafío está en maximizar la sensibilidad del método y validarlo para utilizarlo en el seguimiento posterior al tratamiento y en la determinación de la eficacia del mismo.

Por consiguiente es necesario contar con otros biomarcadores que se puedan emplear como subrogados para comprobar la eficacia del tratamiento. Están surgiendo oportunidades pero se requiere un compromiso a largo plazo para superar los desafíos existentes.

LOS DESAFÍOS:

- 1) Mayor investigación de los criterios tempranos de respuesta terapéutica
- 2) Continuar trabajando para optimizar y validar aún más los métodos de la técnica de PCR para la evaluación de eficacia terapéutica
- 3) Identificación de biomarcadores a ser empleados como subrogados para comprobar la eficacia de los tratamientos. Dichos biomarcadores deben ser más efectivos y más rápidos que la seroconversión. Se ha dado inicio al desarrollo de estudios donde se emplea una combinación de indicadores serológicos (anticuerpos líticos, anticuerpos anti-*Tc24*, multiplex), ELISAs para marcadores específicos (Apo-AI, BNP, factor pro-trombótico), perfiles de expresión genética y métodos proteómicos.
 - 3.1) Resultados integrados y preparación de la Fase III en colaboración con otros socios (OPS, Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas, NHEPACHA, laboratorios)
 - 3.2) Alentar a nuevos socios a abrirse a nuevas ideas/tecnologías, romper con dogmatismos, definir un Perfil de Producto Objetivo para los biomarcadores de la enfermedad de Chagas
 - 3.3) Definir una estrategia que incluya aspectos regulatorios.

*Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas.



INAUGURACIÓN DE LA “CASA CHAGAS” EN RECIFE ENTREVISTA CON EL DR. WILSON DE OLIVEIRA JR.



Dr. Wilson de Oliveira Jr.*

La Casa del Portador de la Enfermedad de Chagas e Insuficiencia Cardíaca de Pernambuco fue inaugurada oficialmente a inicios de 2012, pero su extensa trayectoria comenzó en la década de 1980. La institución, pionera en su categoría, es sede del ambulatorio multiprofesional y de la Asociación de Pacientes Portadores de la enfermedad de Chagas, cuyos miembros proporcionan apoyo voluntario a la casa.

El cardiólogo Wilson de Oliveira Jr., actual coordinador del ambulatorio, comparte a seguir un poco de la historia de la Casa de Chagas, como pasó a ser conocida. A partir de su vasta experiencia en la atención clínica a pacientes portadores de la enfermedad, el Dr. Wilson también nos habla de las dificultades causadas por la falta de biomarcadores de eficacia terapéutica de la enfermedad de Chagas.

— ¿Podría contarnos un poco sobre la trayectoria que condujo a la actual sede de la Asociación de Pacientes con Enfermedad de Chagas e Insuficiencia Cardíaca en Pernambuco?

— En mediados de 1980, el Hospital Universitario Oswaldo Cruz-HUOC de la Universidad de Pernambuco (UPE) era una referencia para la cardiología estadual y, como tal, recibía inúmeros pacientes con enfermedad de Chagas, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la cardiopatía chagásica. En ese momento, coordinábamos la enfermería de miocardiopatías e insuficiencia cardíaca, y por lo tanto, tratábamos estos pacientes todos los días, especialmente aquellos en la fase más grave de la enfermedad. Poco a poco, las diversas

reclamaciones presentadas por los pacientes nos llevó a contemplar la necesidad de crear un ambulatorio con enfoque biopsicosocial y, sobre todo, con objetivo de proporcionar una mayor accesibilidad a la vigilancia de estos pacientes. Al mismo tiempo, concebíamos la creación de la Asociación de Pacientes Portadores de Enfermedad de Chagas. Así, en agosto de 1987, comenzábamos nuestras acciones asociativas y de atención. Se han superado muchas barreras y, a veces, con tantos enfrentamientos, pensábamos que no tendríamos fuerza para continuar. Poco a poco, sin embargo, el equipo fue creciendo, surgieron socios y el apoyo fue llegando. Entonces, en 2009, con el apoyo de la Rectoría de la UPE, de la Dirección del PROCAPE, conseguimos recursos para la creación de la Casa del Portador de Enfermedad de Chagas e Insuficiencia Cardíaca de Pernambuco que abriga el ambulatorio multiprofesional y la sede de la Asociación.**

— La casa, inaugurada a principios de este año, se dedica exclusivamente a la atención de portadores de la enfermedad de Chagas. ¿Podría contarnos un poco sobre su día a día?

— En la Casa de Chagas, como pasó a ser conocida, funciona el ambulatorio multiprofesional (médicos, enfermeras, psicólogos, nutricionistas y biomédicos) de atención a los portadores de enfermedad de Chagas (EC), de insuficiencia cardíaca (IC) – con etiología chagásica o no – bien como el sector de evaluación de pacientes con marcapasos y desfibrilador. La Casa alberga también la propia sede de la Asociación, donde funciona el bazar, además del área específica para la interacción con los pacientes, actividades educativas y culturales. Cabe señalar que, ya que la clínica es asociada con la Universidad de

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

Publicado por la *iniciativa*
Medicamentos para
Enfermedades Olvidadas

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

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

Consejo Editorial: Isabela Ribeiro
Sergio Sosa Estani, Alejandro Schijman,
Susana Laucella
Organizadora: Mariana Abi-Saab
Diseñador: Marilu Cerqueira
Diagramación: Dalila dos Reis
Impresión: www.stamppa.com.br
Créditos de las Fotos: DNDi



Pernambuco, además de las acciones de asistencia, se han recibido alumnos de extensión e investigación en las diversas áreas de actuación multiprofesional.

— ¿Cuáles son, actualmente, los principales desafíos relacionados a la evaluación de la eficacia terapéutica de la enfermedad de Chagas en el atendimento directo a los portadores?

— Es con mucha expectativa que nosotros, como clínicos, esperamos contar con los marcadores que nos permitan una mayor seguridad de cuál es el mejor tratamiento que debe ser elegido para un determinado paciente. En este momento, no disponemos de herramientas confiables que aseguren la eficacia de la medicación en la cura del paciente, especialmente en los casos en que están en la fase crónica. La falta de marcadores de cura de la enfermedad ha dificultado el seguimiento clínico de los pacientes, así como la estratificación del pronóstico y de los estudios de eficacia de nuevos fármacos.

Por lo tanto, toda la comunidad ha acompañado con especial interés los estudios, creyendo que en un futuro cercano podremos contar con biomarcadores para evaluar criterios de cura. Tales marcadores además de los aspectos técnicos referentes a la sensibilidad, especificidad y validación, deberán tener costo accesible y viabilidad operacional, porque estamos frente a una enfermedad olvidada.

— En 2010, fue creada la Federación Internacional de Personas Afectadas por la Enfermedad de Chagas (FINDECHAGAS). ¿Cuál es la importancia de la Federación para las actividades de las asociaciones de pacientes?

— Creemos que las acciones de FINDECHAGAS pueden fortalecer las Asociaciones de los portadores, dándoles una mayor visibilidad y trayendo a los pacientes a una condición de actor principal en la lucha por una atención digna y humanizada.

A través de FINDECHAGAS los pacientes pueden tener una mayor voz con cobertura global. Podrán, además, sensibilizar a la sociedad civil y a la comunidad científica sobre las prioridades y necesidades de los portadores de la enfermedad de Chagas, una vez que las Asociaciones, cuando se vinculan, amplían su poder de negociación. ●

* Universidad de Pernambuco y Ambulatorio de Enfermedad de Chagas e Insuficiencia Cardíaca

** Resaltamos que hemos recibido el apoyo del profesor João Carlos Pinto Dias de forma afectiva y efectiva desde el nacimiento del ambulatorio.

SIN PRUEBA

Hay una brecha significativa en las herramientas para enfrentar la enfermedad de Chagas: la falta de una prueba de curación. Su ausencia ha tenido un efecto perjudicial sobre la Investigación y Desarrollo (I+D), una vez que explica por qué lleva tanto tiempo determinar con precisión la eficacia de nuevos fármacos. También significa que los médicos pueden carecer de confianza en el tratamiento de los pacientes, al mismo tiempo que los portadores suelen ser reacios a embarcarse en un tratamiento de dos meses sin conocer el resultado clínico. En Médicos Sin Fronteras (MSF), nos encontramos con este obstáculo diariamente.

El éxito del tratamiento anti-parasitario para los pacientes con enfermedad de Chagas está determinado actualmente por la desaparición de los anticuerpos, utilizando las mismas pruebas serológicas que son utilizadas para el diagnóstico primario. El tiempo necesario para llegar a la 'seronegativización' puede variar ampliamente, desde un par de años en los niños infectados por el *T. cruzi* I, hasta varias décadas en algunos pacientes con el *T. cruzi* II. La tasa de aclaramiento del anticuerpo está influenciada por la edad del paciente, el tiempo de la infección, la carga parasitaria inicial y la cepa del parásito.

En la práctica, la única opción es pedirle a los pacientes a que se sometan a pruebas serológicas en el laboratorio de un hospital de forma regular – idealmente una vez al año – hasta que la prueba resulte negativa. Es un proceso tedioso e incierto y, a pesar del asesoramiento intensivo por los trabajadores comunitarios de salud, muchos pacientes tratados por MSF se pierden durante el seguimiento en los primeros años después del tratamiento.

La existencia de una prueba práctica de curación también haría una gran diferen-

* Asesor de Advocacy para Enfermedades Tropicales Olvidadas, Campaña de Acceso de Médicos Sin Fronteras.

DE CURACIÓN: PERSPECTIVAS DEL TERRENO

Julien Potet*

cia en la coleta de datos sobre los resultados de los tratamientos actuales. Hay fuerte evidencia para recomendar el tratamiento en todos los casos indeterminados y crónicos. Sin embargo, a nivel del terreno, saber con mayor precisión la tasa de eficacia del Benznidazol – en diferentes grupos de edad y en diferentes contextos epidemiológicos – sin duda ayudaría a convencer a los pacientes – que legítimamente merecen que se les diga con precisión las probabilidades individuales de curación – a iniciar el tratamiento.

El desarrollo de una prueba práctica de la curación o respuesta al tratamiento para la enfermedad de Chagas crónica es por esto una prioridad si queremos satisfacer las necesidades de los pacientes. Esta prueba debe confirmar o descartar la cura parasitológica dentro de un período de dos años después del tratamiento, debe ser válido para todas las cepas de *T. cruzi*, y estar disponible en los hospitales regionales.

Si bien existe una serie de iniciativas diferentes para identificar nuevos biomarcadores de curación parasitológica, el desafío está en tener una coordinación que viabilice que se compartan los avances y los resultados de estos estudios. Más incentivos podrían ayudar también. Cuando se trata de traducir la investigación básica en el desarrollo de prototipos, el aumento de fondos públicos es fundamental. Nuevos e innovadores incentivos de I+D, tales como un premio aliciente a la innovación que recompense un gran avance científico en la investigación de biomarcadores de Chagas – podría atraer la descubierta de más soluciones potenciales.

La investigación también se mejoraría si hubiera más bancos con muestras de sangre de pacientes con

Chagas, y si los actuales bancos de suero fuesen accesibles para fines de investigación.

Más fundamentalmente, una convención internacional de I+D – como recomendado por el Grupo Consultivo de Expertos en I+D: financiación y coordinación, de la Organización Mundial de la Salud – aseguraría una base sostenible para la innovación en las zonas desatendidas. En virtud de este tratado, los países estarían de acuerdo con un financiamiento suficiente y previsible para ofrecer productos asequibles y accesibles, enfocados en las necesidades prioritarias de salud de los países en desarrollo – una categoría que sin duda incluiría una prueba de curación para Chagas.

El desarrollo de esta prueba requiere de buena ciencia, pero también de voluntad política. Para que esto ocurra, los académicos, los pacientes y las organizaciones de la sociedad civil tendrán que trabajar juntos. Es un esfuerzo que vale la pena hacer, ya que la existencia de una prueba de curación podrá cambiarles la vida a millones de personas que viven con la enfermedad de Chagas. ●

Miriam Brito Quispe, madre boliviana de tres niños, dice: “Me trataron la enfermedad de Chagas en 2004, después de que mi primera hija nació y recibió seguimiento durante dos años. Pero cuando estaba embarazada por segunda vez, yo todavía estaba muy preocupada, ya que no sabía si se estaba realmente curada y si no era un riesgo para mi bebé.”

Miriam dio a luz un par de gemelos que después fueron diagnosticados como NO infectados con la enfermedad de Chagas.



COMPUESTOS AZÓLICOS: INTEGRACIÓN DE LA EVIDENCIA DE PRUEBA DE CONCEPTO

Las opciones de tratamiento actualmente aprobadas contra la enfermedad de Chagas son el Benznidazol (BZN) y el Nifurtimox. En la fase aguda de la enfermedad se ha documentado que la eficacia del tratamiento alcanzaría entre el 65-80% llegando prácticamente al 100% en los casos de transmisión congénita tratados durante los primeros años de vida. En los casos de infección crónica el grado de evidencia se reduce considerablemente, llegando a conseguir unas tasas de respuesta serológica entre el 15 y el 40%, pero con pocos datos sobre respuesta parasitológica colectados de forma sistemática y prospectiva. Si a esto se le añade una elevada tasa de efectos adversos que obliga en casi un 20% de las ocasiones a suspender definitivamente el tratamiento, tenemos un escenario terapéutico pobre, en términos de eficacia y seguridad, contra la enfermedad de Chagas. Es por esto que existe la necesidad urgente de desarrollar nuevos tratamientos.

Buscando responder a dicha necesidad, en el año 2011 se comienza a diseñar un nuevo escenario con el desarrollo de nuevos fármacos, a partir del inicio de varios estudios clínicos en América Latina y España. Existe un consenso en el potencial de los derivados triazólicos, anti-fúngicos capaces de inhibir, en el *T. cruzi*, la biosíntesis del ergosterol — componente esencial para el crecimiento y la supervivencia del parásito, como candidatos para nuevos tratamientos. Es a partir de este consenso que se diseñan dos estudios con el triazol Posaconazol – STOP-CHAGAS y CHAGASAZOL – y un estudio con un pro-fármaco del Ravuconazol, el E1224. Los tres estudios se encuentran en fase de implementación, con un alcance de evaluación exploratoria, de Prueba de Concepto (PdC), para verificación de la actividad de estos compuestos en la enfermedad de Chagas.

El diseño de estos estudios clínicos es resultado de extensivos intercambios entre investigadores (Alejandro Hasslocher Moreno, Alejandro Luquetti, Anis Rassi Jr., Carlos Morillo, Faustino Torrico, Felipe Guhl, Hector Freilij, Israel Molina, Jaime Altchek, João Carlos Pinto Dias, Joaquim Gascón, José Rodrigues Coura, Laurence Flevaud, Michel Vaillant, Nines Lima, Pedro Albajar, Sérgio Sosa Estani, Tom Ellman, y los participantes de las reuniones organizadas por OMS/TDR, DNDi y Merck en estos últimos años) y es por eso que es posible identificar ciertas similitudes entre ellos, lo que deberá permitir la integración y meta-análisis de los resultados (vide detalles de la des-

cripción de los estudios abajo). Un taller está programado para la próxima reunión de la Plataforma de Investigación Clínica en Chagas para revisión y preparación de un protocolo de análisis integrado de los diferentes estudios.

ESTUDIOS DE PRUEBA DE CONCEPTO- POSACONAZOL

El STOP-CHAGAS (*Study of Oral Posaconazole in the Treatment of Asymptomatic Chronic Chagas Disease*) es un estudio randomizado, placebo-controlado, ciego para Posaconazol (POS) cuyo objetivo es explorar la eficacia del POS comparado contra la del BNZ en pacientes en la fase indeterminada de la enfermedad de Chagas sin evidencia de compromiso cardíaco. El STOP-CHAGAS es conducido en 4 países (Argentina, Colombia, México y Venezuela) y es coordinado por el Dr. Carlos Morillo, *Population Health Research Institute de la Universidad McMaster*, en Hamilton, Canadá.

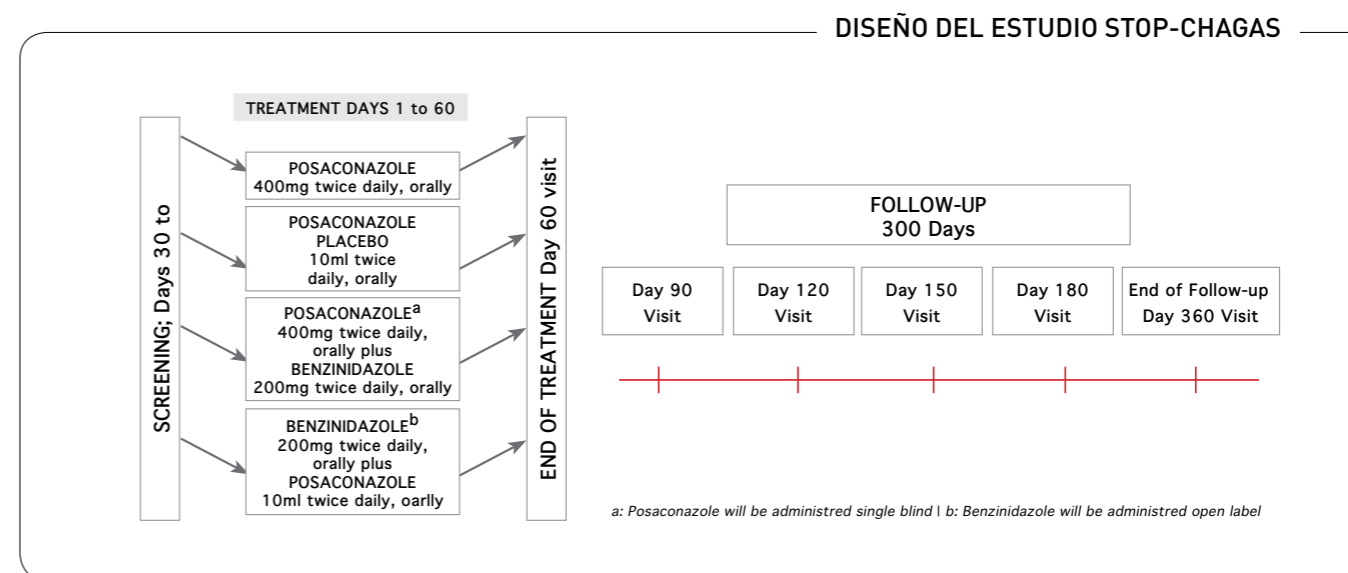
El CHAGASAZOL es un estudio de evaluación de “futilidad”, aleatorizado, no enmascarado y abierto, para evaluar la seguridad y eficacia de POS en inducir una negativización mantenida de la carga parasitaria en la fase crónica de la enfermedad de Chagas. El estudio se desarrolla en tres centros en Barcelona y es coordinado por Dr. Israel Molina, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España.

ESTUDIO DE PRUEBA DE CONCEPTO - RAVUCONAZOL, PRO-DROGA

El DNDi-CH-E1224-001 es un estudio con control de placebo y activo (BNZ), aleatorizado, prospectivo, ciego con respecto al evaluador, ciego con respecto al E1224 y placebo, comparativo, evaluando la seguridad y la eficacia de diferentes dosis de E1224 en la negativización de la parasitemia al final del tratamiento en individuos en fase crónica indeterminada de la enfermedad de Chagas. Otras evaluaciones son realizadas con seguimiento de la respuesta terapéutica hasta 12 meses por PCR, así como la evaluación de diferentes candidatos a biomarcadores. El estudio es conducido por la *iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas* (DNDi por sus siglas en inglés), coordinado por la Dra. Isabela Ribeiro, en asociación con el laboratorio farmacéutico japonés Eisai, en dos centros en Cochabamba y Tarija, en Bolivia Los Investigadores Principales son los Dres.: Joaquim Gascón y Faustino Torrico).

DISEÑO DEL ESTUDIO STOP-CHAGAS:

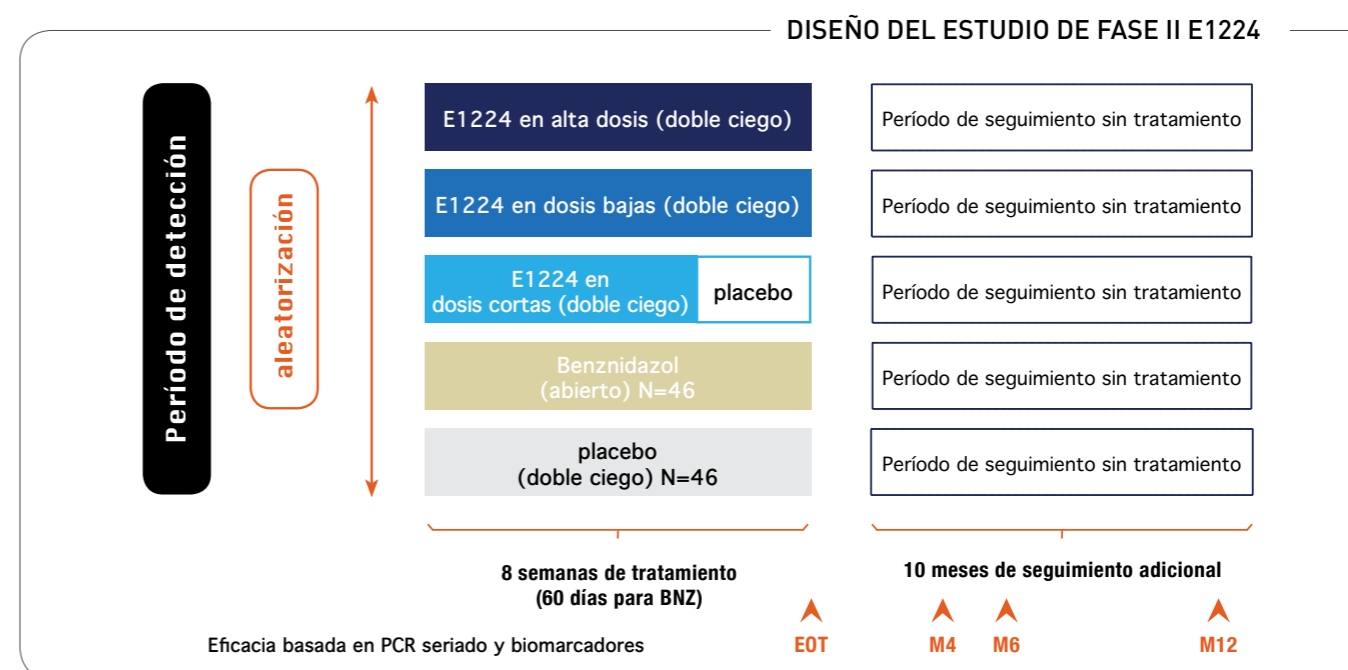
- Grupo 1: POS 400 mg (10 mL)/12h (n=40)
- Grupo 2: POS PO placebo 400 mg/12h (n=40)
- Grupo 3: POS PO 400 mg/12 h y BNZ PO 200 mg/12h (n=40)
- Grupo 4: POS PO placebo 400 mg/12h y BNZ PO 200 mg /12h (n=40)



DISEÑO DEL ESTUDIO E1224:

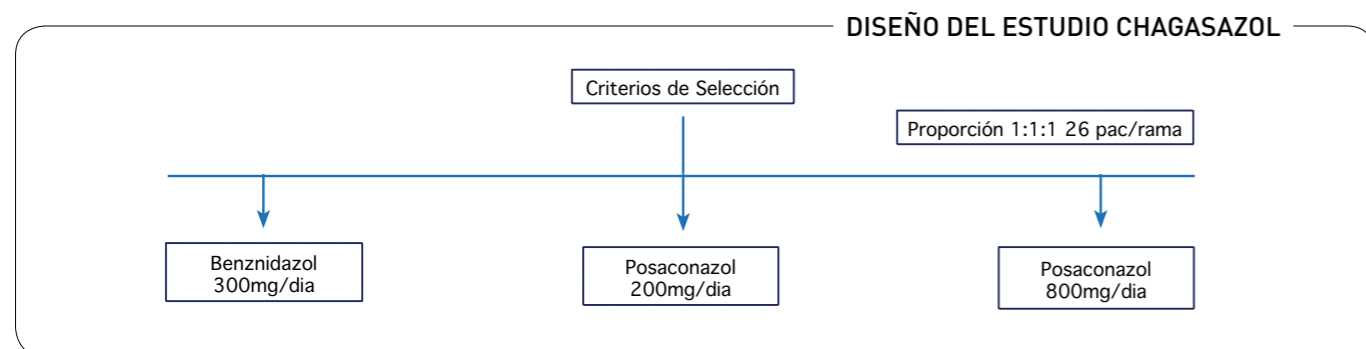
Un total de 230 pacientes fueron incluidos (46 por grupo) y divididos en cinco grupos en paralelo:

- Tres grupos reciben una de las diferentes dosis orales de E1224 (dosis alta por ocho semanas; dosis baja por 8 semanas; dosis corta por 4 semanas e igualada con placebo hasta las 8 semanas).
- Un grupo recibe placebo como control negativo.
- Un grupo recibe BZN como control positivo.



DISEÑO DEL ESTUDIO CHAGASAZOL:

Se incluyeron un total de 78 pacientes, 26 por rama, que han recibido de manera aleatorizada Benznidazol o Posaconazol en dos dosificaciones. Una considerada como la dosis máxima autorizada en seres humanos de 800 mg al día, y otra de 200 mg al día. Además se ha incorporado un estudio farmacocinético en los brazos que han recibido Posaconazol.



Visitas para tomas de sangre					
	EOT (2 meses)	4 meses	5 meses	6 meses	12 meses
E1224	x	x	-	x	x
STOP-CHAGAS	x	x	-	x	x
CHAGASAZOL	x	-	-	x	x

Brazos del estudio		
E1224	STOP-CHAGAS	CHAGASAZOL
BZN	BZN	BZN
E1224 (dosis alta)	POS 400mg	POS (dosis alta 800mg)
E1224 (dosis baja)	POS / Placebo	POS (dosis baja 200mg)
E1224 / Placebo (dosis cortas)	POS 400mg + BZN 200mg	
	BZN 200mg + POS 100mg	
Placebo	Placebo	-

ESTADO ACTUAL DE LOS ESTUDIOS:

En el estudio STOP-CHAGAS el reclutamiento está en proceso. El primer paciente fue incluido en Argentina en noviembre de 2011 y el seguimiento de los pacientes debe finalizar al inicio de 2013, con resultados esperados para el primer trimestre del 2014. Por su parte el estudio E1224 tuvo su reclutamiento finalizado en junio de 2012, con un total de 231 pacientes. La fase de tratamiento también fue finalizada y el *endpoint* primario de evaluación de eficacia será realizado en el último trimestre de 2012. El seguimiento de los últimos pacientes debe realizarse al final de junio de 2013. El estudio CHAGASAZOL tuvo su fase de inclusión concluida en agosto de 2011 y finalizará el seguimiento de los pacientes en septiembre de 2012. Los resultados se esperan para septiembre/octubre de 2012.

BIOMARCADORES DE EFICACIA TERAPÉUTICA

La falta de marcadores tempranos de efectividad terapéutica está entre las causas de controversia en el tratamiento de la enfermedad de Chagas, lo que ha frenado la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos. Buscando responder a esta necesidad, el estudio del E1224 y el CHAGASAZOL identificarán marcadores de efectividad terapéutica. En el caso específico del E1224 se generarán como resultados secundarios la evaluación a la respuesta parasitológica sustentada por un año, por serie negativa de resultados cualitativos de PCR, y la evaluación de cambios en los niveles de diferentes biomarcadores (péptico cerebral natriurético, troponina, marcadores protrombóticos, apolipoproteína A1).

ACTUALIZACIÓN DE OTROS ESTUDIOS

El estudio BENEFIT (*BENZnidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis*) es el más grande estudio clínico multicéntrico, multinacional, randomizado que se haya conducido en pacientes con infección por *T. cruzi* con evidencia de cardiomiopatía Chagásica temprana. BENEFIT está evaluando el efecto que el tratamiento etiológico con Benznidazol tiene en reducir un desenlace compuesto por muerte, resucitación cardiaca, taquicardia ventricular sostenida, implante de un marcapaso o cardiodesfibrilador, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), ictus o embolismo sistémico y trasplante cardiaco.

El objetivo primario del estudio BENEFIT piloto, es el de establecer la eficacia del Benznidazol administrado durante 60 días a una dosis de 5mg/kg/d en reducir la carga parasitaria detectada por medio de PCR-*real time*, en pacientes con cardiomiopatía chagásica y PCR+ al momento de randomización, así como la mortalidad y la frecuencia de eventos cardiovasculares clínicos relevantes.

Los objetivos secundarios son los de determinar si el tratamiento etiológico revierte o retarda la progresión de la cardiopatía basado en el deterioro de la función ventricular izquierda, aparición de nuevas alteraciones electrocardiográficas, o reducción de síntomas de ICC al igual que una reducción en la carga parasitaria.

BENEFIT es un estudio multicéntrico/multinacional conducido en 5 países (Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia y El Salvador). Cincuenta centros están participando y es coordinado

OPTIMIZACIÓN DE LA TÉCNICA DE PCR

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*) es una técnica reconocida por su utilidad en identificar el fracaso terapéutico en la enfermedad de Chagas, pero también por su potencial para ser una herramienta en la etapa del post-tratamiento como indicador de evaluación de la efectividad terapéutica. En este sentido, Médicos Sin Fronteras, DNDi y la Universidad Mayor de San Simón trabajan juntos para la implementación del estudio "Optimización del procedimiento de toma de muestras para técnica de PCR para evaluar la respuesta parasitológica en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica tratados con Benznidazol en Aiquile, Bolivia". El llamado "Estudio PCR" busca así optimizar y validar la técnica al investigar cuál es el volumen y la cantidad de muestras ideal para mejorar su sensibilidad.

El estudio se inició en marzo de 2011 y consiguió completar su reclutamiento de 220 pacientes en diciembre de 2011. Para este estudio se contó solamente con un centro ubicado en Aiquile, Bolivia, pero los pacientes fueron reclutados en 16 comunidades adyacentes. La edad necesaria para el ingreso era entre 18 y 60 años.

Las visitas de monitoreo por parte de DNDi aún están siendo realizadas y actualmente MSF realiza las visitas de 6 y 12 meses en las comunidades. El proceso de análisis de los datos es fruto de una asociación de DNDi con la Institución Oswaldo Cruz (Fiocruz), en Brasil, y empezó en abril de 2012. Los resultados finales del estudio se esperan para marzo de 2013.

BENEFIT

centralmente por el Instituto Dante Pazzanese en São Paulo y el *Population Health Research Institute* de *McMaster University*, en Hamilton Canadá. El primer paciente fue incluido en Brasil en noviembre de 2004 y el último en octubre de 2011. Se estima que el seguimiento finalizará en noviembre de 2014 y se espera tener los resultados del estudio en el primer trimestre de 2015. En total, 2.856 pacientes fueron randomizados. La distribución por países se describe en la Tabla.

PAÍS	CENTROS	TOTAL PACIENTES RANDOMIZADOS
Argentina	19	559
Bolivia	1	357
Brasil	24	1360
Colombia	5	502
El Salvador	1	778
TOTAL	50	2856

El estudio es coordinado centralmente por el *Population Health Research Institute* (*McMaster University* / Canadá) y a nivel regional por el Hospital Dante Pazzanese (São Paulo / Brasil). BENEFIT es financiado por el *Canadian Institute of Health Research*, la Organización Mundial de la Salud-TDR, el Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (Brasil) y el Ministerio de la Salud y Fundación Bunge y Born (Argentina).

POP-PK

Frente a la absoluta falta de información acerca de la farmacocinética (PK) del Benznidazol (BZN) en la población pediátrica y su relación con la seguridad y eficacia del tratamiento, surge la necesidad de un estudio de fase IV que describa los parámetros de la PK poblacional del BZN en sus dos formulaciones (100mg y 12,5mg) en niños – entre cero y doce años – con Chagas agudo o en su forma temprana crónica indeterminada.

Con este fin, el estudio POP-PK comenzó el 31 de mayo de 2011. Se reclutaron un total de 80 pacientes con enfermedad de Chagas, hasta fin de abril de 2012, incluyendo casos congénitos, niños con enfermedad temprana crónica indeterminada y casos agudos vectoriales. La duración total del estudio es de 15 meses, desde el informe de inicio hasta la tomada de sangre del último paciente reclutado. Actualmente, se realiza el seguimiento de los pacientes, ya se inició el Plan de Análisis Estadístico (SAP) del estudio y próximamente se analizarán las últimas muestras para obtener el informe final del mismo.

Para la realización de este estudio se contó con cinco centros en Argentina: el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, el INP Dr. M. Fátala Chabén, ambos en Buenos Aires; el Hospital de Niños de Jujuy, en Jujuy; el Centro de Chagas y Patología Regional, en Santiago del Estero y el Hospital Público Materno Infantil, en Salta.

ESTADO DEL ARTE qPCR: APLICACIÓN EN EL SEGUIMIENTO DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Los dos artículos presentados a seguir describen el estado del arte en la evaluación de las técnicas de PCR. El Dr. Schijman describe en su artículo el proceso de evaluación simultánea de distintas estrategias de PCR, entre las cuales se incluye la metodología descrita en el artículo de la Dra. Constança Britto, siguiendo recomendaciones internacionales para la estimación de precisión, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad para uso en el monitoreo terapéutico de pacientes con infección crónica por *T. cruzi*.

Constança Carvalho Britto*

Dadas las pobres perspectivas para tratamiento con los fármacos actuales y la ausencia de intervención inmune contra la infección por *Trypanosoma cruzi*, la enfermedad de Chagas (EC) sigue siendo un problema grave de salud pública. La demostración de la eficacia del tratamiento en la EC presenta limitaciones en cuanto a la ausencia de criterios de cura consistentes, así como a la baja sensibilidad de las prácticas parasitológicas convencionales. Los estudios han apuntado una mayor sensibilidad de los ensayos moleculares de PCR en la determinación de la persistencia del parásito en los individuos crónicos tratados, que fueron controlados durante largos períodos de tiempo después del tratamiento. Sin embargo, aún no se ha establecido si la reducción de la carga parasitaria daría lugar a una mejoría de los síntomas clínicos en las personas con EC en la

fase crónica con miocardiopatía y que fueron sometidos a quimioterapia anti-*T. cruzi*. La evaluación de metodologías para estimativa de los niveles absolutos de *T. cruzi* circulantes en individuos infectados permitiría describir una posible correlación entre la carga parasitaria y la progresión de la enfermedad, además de ser de gran utilidad en la caracterización molecular de las poblaciones de parásitos y la evaluación del pronóstico y la eficacia terapéutica.

Este proyecto tiene como objetivo evaluar marcadores en el genoma de *T. cruzi* y su aplicación en el desarrollo de un método molecular de alta sensibilidad y reproducibilidad para estimar la carga parasitaria en la EC. Con este fin, se compararán los sistemas SYBR Green y TaqMan® de PCR en Tiempo Real cuantitativa (qPCR). Aquel que presente el mejor rendimiento será validado con muestras clínicas

relacionadas al estudio BENEFIT (*Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis*), estudio multicéntrico internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo diseñado para evaluar la eficacia del tratamiento con Benznidazol en pacientes con miocardiopatía chagásica crónica (ver página 9). Vamos a tratar de responder si, aun en ausencia de cura parasitológica, el medicamento será capaz de reducir la parasitemia en estos pacientes y, en el largo plazo, la reducción de la carga parasitaria daría lugar a una mejoría de los síntomas clínicos en las personas. El proyecto se está llevando a cabo en el Laboratorio de Biología Molecular e Instituto de Enfermedades Endémicas de la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz), en colaboración con el Instituto de Biología Molecular de Paraná (Instituto Carlos Chagas / Fiocruz). Esperamos obtener como resultados:

(1) Una o más metodologías para estimar la carga de parásitos de *T. cruzi* en los individuos infectados; (2) Transferencia de tecnología para los servicios de salud; (3) Fortalecimiento de las relaciones institucionales dentro de la Fiocruz y el Ministerio de Salud de Brasil.

El estudio fue diseñado en 2009, en el marco del Programa Integral de la Enfermedad de Chagas (PIDC) de la Fiocruz, con una finalización prevista en 2013/2014. Es financiado por el Aviso UNIVERSAL - CNPq N° 14/2011, FAPERJ N° 03/2012 - Soporte para el Estudio de las Enfermedades Olvidadas y Remergentes y por el Programa de Desarrollo Tecnológico de Insumos para la Salud (PDTIS/Fiocruz). El proyecto se encuentra en una etapa avanzada, donde la metodología de qPCR está disponible con uso de SYBR Green para el estudio BENEFIT; 150 pacientes (pre-tratamiento) han sido analizados en el estudio piloto. En este momento estamos cerca de concluir la estandarización de una prueba Multiplex con el sistema TaqMan (con blanco en *T. cruzi* y otro para un gen constitutivo humano) con el fin de introducir este método, más robusto, para la cuantificación de los pacientes del BENEFIT. En cuanto a Brasil, 1111 pacientes serán evaluados cuantitativamente en dos etapas: en la pre-tratamiento y en la última visita (2 o 3 años después del tratamiento). Con la finalización de este proyecto, vamos a ser capaces de proporcionar una metodología adicional para uso en el diagnóstico molecular que permita estimar la carga parasitaria en los pacientes que portan la enfermedad de Chagas.

*Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz); Jefe del Laboratorio de Biología Molecular y Enfermedades Endémicas.

A. SCHIJMAN**

Las estrategias de PCR en tiempo real (qPCR) han sido propuestas como herramientas para cuantificar la carga parasitaria en muestras clínicas de pacientes con infección por *Trypanosoma cruzi* que reciben tratamiento etiológico, con el objetivo de proveer un marcador subrogado de respuesta terapéutica. Para lograr este objetivo, ha sido necesario un arduo trabajo de estandarización y validación de estas metodologías teniendo en cuenta la complejidad de la enfermedad de Chagas, en cuanto a sus fases con rangos de carga parasitaria muy disímiles y a la diversidad genética de las poblaciones parasitarias naturales, que presentan polimorfismos en secuencia y en el dosaje génico de los blancos moleculares utilizados para estos ensayos, lo que determina que un mismo método molecular puede presentar diferente sensibilidad diagnóstica para cada escenario clínico y epidemiológico.

En este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS y otras entidades internacionales como *iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi)* y Médicos Sin Fronteras (MSF), han reunido esfuerzos para apoyar el desarrollo de investigaciones aplicadas a obtener procedimientos operativos estandarizados de obtención y amplificación de ácidos nucleicos obtenidos de muestras de sangre periférica de pacientes portadores de la enfermedad de Chagas. Con este fin, entre noviembre de 2007 y diciembre de 2011 se realizaron actividades internacionales coordinadas en las cuales participaron representantes de laboratorios de diagnóstico molecular provenientes de numerosos países endémi-

cos y no endémicos, incluyendo Latino América, EEUU y Europa. Estas actividades permitieron la evaluación simultánea de distintas estrategias de PCR en tiempo real y la comparación de resultados en paneles de muestras de individuos de los países participantes. La evolución de estas investigaciones llevó a la validación de dos estrategias de PCR en tiempo real de tipo Multiplex, utilizando sondas TaqMan dirigidas a secuencias altamente repetitivas del parásito (como la secuencia de la región conservada del minicírculo y la secuencia nuclear satélite en presencia de un control heterólogo extrínseco, como control interno de amplificación). Estos métodos han sido caracterizados siguiendo las recomendaciones internacionales y presentan adecuados niveles de sensibilidad y especificidad para su uso en el monitoreo de pacientes con infección crónica.

Uno de dichos métodos, basado en secuencia satélite, está siendo o ya fue aplicado en estudios clínicos tales como: el estudio TRAENA (ver página 12 y 13), el estudio de MSF/DNDi: "Optimización del procedimiento de recolección de muestras para técnica PCR para evaluar respuesta parasitológica en pacientes con enfermedad de Chagas en la fase crónica" (ver página 9), el estudio E1124 (ver página 6, 7 y 8), el estudio de farmacocinética de población del Benznidazol 100 mg y 12.5 mg (ver página 9).

En este contexto, el año 2013 será altamente revelador, no sólo sobre la utilidad de estas herramientas sino también sobre la eficacia terapéutica de los fármacos estudiados.

**Grupo de Biología Molecular de la Enfermedad de Chagas, Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular Dr. Héctor Torres, CONICET.

ESTUDIO TRAENA: EVALUACIÓN DE POTENCIALES BIOMARCADORES DE EFICACIA TERAPÉUTICA

Adelina Riarte*, Elsa Velázquez¹, Nilda Prado*, Alejandro G. Schijman,** Juan C Ramírez**
Ana María De Rissio*, Yolanda Hernández*, Mónica Esteva*, Concepción Luna*, Angel Sinagra*, Andres M Ruiz¹

El estudio TRAENA (TRAtamiento EN pacientes Adultos) es un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, en Fase III realizado en el Instituto Nacional de Parasitología (INP) Dr. M Fatała Chaben cuyo objetivo es determinar si una droga parasiticida como el Benznidazol (BZN) es capaz de modificar la evolución natural de la enfermedad de Chagas crónica en pacientes adultos. Los pacientes se seleccionaron de la población urbana de la ciudad capital y la provincia de Buenos Aires y la distribución de la selección se realizó de acuerdo a la distribución natural de la enfermedad de Chagas en pacientes adultos. La muestra se estimó en 750 pacientes que fueron aleatorizados a

BZN o Placebo y la dosis de administración fue 5mg/kg/d durante 60 días. La evolución post tratamiento (p.t.) se realizó por ELISA F29, ELISA convencional (ELISAc) y PCR en tiempo real (qPCR).

TRAENA realiza un seguimiento de pacientes durante un período de 7 a 11 años p.t. Los datos serológicos y parasitológicos se refieren al total de pacientes, sin discriminar su asignación a BZN o Placebo ya que el estudio permanece ciego en la actualidad. La evaluación del antígeno recombinante F29 de *T.cruzi* desarrollada en el INP ha demostrado su valor como indicador serológico de eficacia terapéutica en el estudio realizado en niños con infección crónica por

T.cruzi (1). En TRAENA la curva de los anticuerpos mostró, por lo menos, dos poblaciones, una de ellas con un perfil serológico estable y otra con disminución en los valores de los anticuerpos hasta la negativización persistente (23,6 %) por ELISA F29 lo que sugiere el valor predictivo del antígeno rF29 de *T.cruzi* y el potencial efecto terapéutico por la acción del BZN en la población adulta con enfermedad de Chagas crónica evaluado por este biomarcador (Fig 1). Un resultado interesante, la ELISAc realizada con antígenos *in house* de la cepa Tulahuén de *T.cruzi* mostró una negativización serológica en el 22,2 % de los pacientes lo que parece indicar que determinados antígenos de *T.cruzi* usados en la serología convencional y obtenidos con determinados procedimientos podrían de igual manera ser predictores de eficacia terapéutica.

La cuantificación de la parasitemia, medida por qPCR, mostró que la misma fue positiva en el 84,30% de los pacientes en el tiempo inicial del estudio. La

Tabla 1 muestra las variaciones producidas en la evaluación de las muestras por qPCR durante el seguimiento, a los 60 días p.t. fue positiva en 44.03%; entre 8 y 16 meses p.t. en el 37,41% y al final del seguimiento a los 9-11 años p.t. en el 27,19% lo que sugiere que 1 año p.t. sería un tiempo potencial de efecto terapéutico medido por qPCR, destacando igualmente el valor de la qPCR como biomarcador de eficacia terapéutica en la población adulta con enfermedad de Chagas tratada con BZN.

1. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velázquez E, Porcel B, Yam-potis C. Chemotherapy with benznidazole in children in undetermined phase of Chagas Disease. Am J Trop Med Hyg 1998; 59:526-529.

Nota. Para su desarrollo este estudio recibió seis subsidios de agencias nacionales de Argentina e internacionales, entre ellos OPS/OMS y DNDi.

Perfil serológico de anticuerpos anti-*T.cruzi*

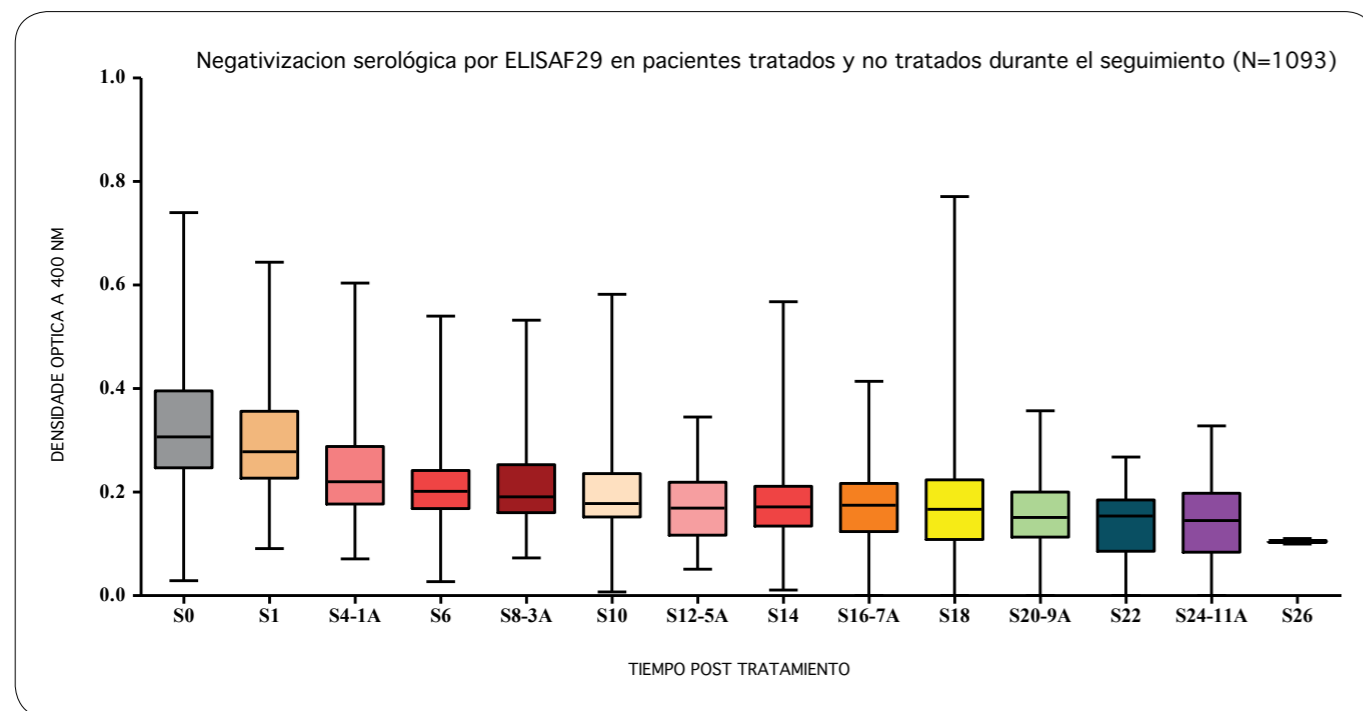


Fig. 1. Perfil serológico de anticuerpos anti-*T.cruzi* durante el seguimiento detectados por ELISA rF29 (punto de corte: 0,175), en la totalidad de la población sin discriminar según tratamiento asignado. La disminución de los valores de anticuerpos fue progresivamente diferente desde el año 1 p.t. hasta el final del seguimiento en comparación con el tiempo inicial S0.

Tabla 1.
Datos ciegos y preliminares de PCR en Tiempo Real en pacientes tratados y no tratados. (benznidazol vs placebo) durante el seguimiento.

PCRs	Tiempo 0	60 días p.t.	8-16 meses p.t.	9-11 años p.t.
Totales (N)	896	285	286	228
Positivas (N)	755	211	107	62
No Detectable (N)	141	74	181	156
PCR positivas %	84,30	74,03	37,41	27,19
PCR negativas %	15,70	25,96	63,29	68,42

La tabla muestra valores de qPCR en la población general del estudio durante el seguimiento, sin discriminar la asignación al tratamiento. Se observan altos valores de qPCR en el tiempo 0 y variaciones con tendencia a la disminución en la continuidad del seguimiento.

*Instituto Nacional de Parasitología (INP) Dr. M Fatała Chaben. ANLIS Dr. CG Malbran. Ministerio de Salud. Buenos Aires. Argentina.

** Laboratorio de Biología Molecular de la Enfermedad de Chagas, Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI-CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

1. CONICET. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de Argentina e INP Dr. M Fatała Chaben

RESPUESTA DE LAS CÉLULAS T:

BIOMARCADOR DE EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN FASE CRÓNICA

Susana Laucella *



Determinados marcadores de respuestas inmunes de las células T reguladas por carga antígeno han resultado prometedores como potenciales biomarcadores del tratamiento de infecciones crónicas (1, 2). Luego de la eliminación de una infección aguda, las células T dan forma a un *pool* de células T con memoria específica de un patógeno, estables y altamente polifuncionales que pueden persistir durante un largo plazo a través de su auto-renovación en ausencia del antígeno. Sin embargo, las células T generadas en el curso de infecciones crónicas están sujetas a regulación negativa, pierden polifuncionalidad, y se tornan dependientes de los antígenos, en lugar de desarrollar la habilidad de persistir a largo plazo por medio de su auto-renovación antígeno-independiente (3, 4). Se ha propuesto una jerarquía a la pérdida de diferentes funciones de las células T, la cual se conoce como agotamiento inmune, siendo la producción de IL-2 la primera función comprometida, seguida por la capacidad de producir factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), mientras que la producción de interferón-gamma (IFN- γ) fue la más resistente al agotamiento funcional (5).

El agotamiento inmune parece ocurrir también en infecciones crónicas humanas con *T. cruzi*. Los sujetos infectados crónicamente con *T. cruzi* sin enfermedad o con una leve enfermedad clínica tienen una frecuencia significativamente más alta de células productoras de IFN- γ específicas para antígenos del *T. cruzi*, que aquellas

personas con una enfermedad más severa (6), con células T que producen IFN- γ por sí solas, como perfil funcional predominante con niveles muy bajos de células T duales funcionales IFN- γ +IL-2+ T (7). El fenotipo de estas células T productoras de IFN- γ revela asimismo que el compartimento celular T específico del parásito está compuesto principalmente por células T efectoras/efectoras de memoria, en respaldo de que el mantenimiento de la célula T en la fase crónica de la infección con *T. cruzi* depende de la persistencia del parásito. Por consiguiente, se puede conjeturar que una disminución en la carga parasitaria daría como resultado una reducción de las células T específicas del parásito, productoras de IFN- γ .

En pro de este objetivo, se monitoreó el efecto del tratamiento con Benznidazol sobre la frecuencia y la función de células T específicas del parásito, en sujetos con infecciones crónicas en un estudio de seguimiento desarrollado durante 48-60 meses. Dentro de los 12 meses posteriores al tratamiento, la frecuencia de las células T específicas para *T. cruzi*, productoras de IFN- γ disminuyó significativamente en el grupo tratado, cuando comparados con los sujetos no tratados, y se redujo por debajo del nivel de detección en 47% del total de sujetos tratados evaluados durante 26 meses con posterioridad al tratamiento (8). El cambio que se produjo a respuestas negativas de células T IFN- γ fue altamente asociado al temprano aumento (entre 2 y 6

meses post-tratamiento) de las células T productoras de IFN- γ con posterioridad al tratamiento con benznidazol y a las disminuciones en las respuestas serológicas a lo largo del tiempo, según se determinó al realizar un estudio multiplex o una prueba convencional serológica. No obstante ello, se observó entre los meses 36 y 72 después del tratamiento un rebote de células T específicas del parásito enriquecido en células T polifuncionales productoras de IFN- γ +IL-2+, mientras que las titulaciones serológicas permanecieron bajas. Al analizarse las respuestas basales de células T específicas del parásito, los sujetos con respuestas de rebote o con disminución significativa de células T productoras de IFN- γ , después del tratamiento con benznidazol, tenían respuestas polifuncionales previas al tratamiento. Contrariamente, los pacientes en los que las respuestas de las células T no variaron después del tratamiento con benznidazol exhibieron principalmente un perfil, previo al tratamiento, de células T que producen por sí solas IFN- γ . En los pacientes no tratados no se observó ningún cambio en las respuestas de las células T específicas del parásito, durante el período de seguimiento.

En síntesis, el monitoreo de las respuestas de las células T específicas del parásito durante el tratamiento etiológico podría resultar útil como 1) Un marcador de respuestas al tratamiento temprano, a fin de brindar una indicación precoz de la respuesta a la quimioterapia, a través del

aumento inicial seguido de una decadencia en células T productoras de IFN- γ ; 2) Un marcador del tratamiento tardío para denotar al menos una disminución de la carga parasitaria o inclusive de la relación cura esterilizante vs. persistencia parasitaria, a través de alteraciones en la frecuencia de las células T polifuncionales y 3) predictor potencial de la respuesta al tratamiento de acuerdo con la condición funcional de las respuestas de las células T específicas del parásito previa al tratamiento.

Referencias

- 1- Harari A, Dutoit V, Cellerai C, Bart PA, Du Pasquier RA, Pantaleo G. *Functional signatures of protective antiviral T-cell immunity in human virus infections*. *Immunol Rev* 2006; 211: 236-254.
- 2- Walzl G, Ronacher K, Hanekom W, Scriba TJ, Zumla A. *Immunological biomarkers of tuberculosis*. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 343-54.
- 3- Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. *Redefining Chronic Viral Infection*. *Cell* 2009; 138: 30-50.
- 4- Yi JS, Cox MA, Zajac AJ. *T-cell exhaustion: characteristics, causes and conversion*. *Immunology* 2010; 129: 474-81.
- 5- Wherry EJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, van der Most R, Ahmed R. *Viral persistence alters CD8 T-cell immunodominance and tissue distribution and results in distinct stages of functional impairment*. *J Virol* 2003; 77: 4911-4927.
- 6- Laucella SA, Postan M, Martin D, Hubby Fralish B, Albareda MC, Alvarez MG, Lococo B, Barbieri G, Viotti RJ, Tarleton RL. *The frequency of IFN-gamma T cells specific for Trypanosoma cruzi inversely correlates with disease severity in chronic human Chagas disease*. *J Infect Dis* 2004; 189: 909-918.
- 7- Alvarez MG, Postan M, Weatherly DB, Albareda MC, Sidney J, Sette A, Olivera C, Armenti AH, Tarleton RL, Laucella SA. *HLA Class I-T Cell Epitopes from trans-sialidase proteins reveal functionally distinct subsets of CD8 T cells in chronic Chagas disease*. *PLoS Negl Trop Dis* 2: e288.
- 8- Laucella SA, Mazliah DP, Bertocchi G, Alvarez MG, Cooley G, Viotti R, Albareda MC, Lococo B, Postan M, Armenti A, Tarleton RL. *Changes in Trypanosoma cruzi-specific immune responses after treatment surrogate markers of treatment efficacy*. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1675-1684.

*INP Dr. Mario Fátala Chabén / Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

RED NHEPACHA: COLABORANDO EN LA EVALUACIÓN DE BIOMARCADORES DE EFICACIA TERAPÉUTICA

Joaquim Gascon*

A pesar del éxito que han tenido los programas de control vectorial en la mayoría de las zonas endémicas, 8-10 millones de personas siguen infectadas por el *T. cruzi*. En los últimos años, también se han hecho avances importantes para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas, se han desarrollado nuevas técnicas serológicas que mejoran la sensibilidad y la especificidad y, sobre todo, se ha avanzado en el desarrollo y validación de técnicas moleculares para la detección del *T. cruzi*.

Sin embargo, aún falta mucho por ser hecho en el manejo y tratamiento de los pacientes afectados por la enfermedad de Chagas. Actualmente los únicos fármacos disponibles siguen siendo el benznidazol y el nifurtimox. Ambos fármacos necesitan administrarse durante un período prolongado de tiempo, tienen evidentes problemas de toxicidad y se desconoce la eficacia real en los pacientes crónicos. Sólo muy recientemente se han iniciado estudios clínicos con posaconazol y pro-ravuconazol. En los próximos años, dependiendo de los resultados de estos primeros estudios, quizás pueda cambiar el panorama en el tratamiento anti-parasitario de los pacientes con enfermedad de Chagas, aumentando así las expectativas de las personas afectadas, ofreciéndoles una mejor calidad de vida y disminuyendo la mortalidad.

Uno de los problemas que existen para la evaluación de las personas tratadas con los fármacos disponibles, así como para evaluar la eficacia del tratamiento en los estudios clínicos, es la falta de biomarcadores tempranos de eficacia terapéutica. La lenta disminución de los títulos obtenidos a través de la serología convencional, hacen que esta técnica sea poco útil para la evaluación del tratamiento, sobretudo en contextos de potencial reinfección. La falta de biomarcadores tempranos de eficacia terapéutica es un verdadero cuello de botella para el tratamiento de los pacientes individuales, para los estudios clínicos y para la Investigación y Desarrollo (I+D) en la enfermedad de Chagas.

La red iberoamericana NHEPACHA (Nuevas Herramientas para el diagnóstico y Evaluación de Pacientes con enfermedad de CHAgas), creada en 2011, se ha organizado con el objetivo de colaborar, compartir e impulsar la investigación sobre la temática de biomarcadores de eficacia terapéutica, en coortes que permitan la evaluación retrospectiva y prospectiva por largo plazo de pacientes tratados.

Durante este primer año, la red se encontró en tres oportunidades teniendo como foco principal de actividades la formación de banco de datos conjuntos, serotecas y la elección de proyectos de biomarcadores de seguimiento a largo plazo a partir de la preparación de una revisión sistemática de aquellos con mayor potencial.

La enfermedad de Chagas, en su condición de enfermedad olvidada, necesita, además del impulso de grupos de investigación académicos, ser más visible en la agenda internacional. Desde la Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas, en la que la red NHEPACHA está incluida, queremos contribuir al esfuerzo de darle visibilidad a las personas afectadas - portadores y familiares - así como actuar con coherencia en el área de la investigación de la enfermedad de Chagas.

* Coordinador de la Red NHEPACHA

PLATAFORMA PROTEÓMICA: INVESTIGANDO PARA EVALUAR ÉXITO PARASITOLÓGICO DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Momar Ndao*

La mayoría de las personas con infecciones crónicas transmitidas a través de la sangre por parásitos protozoarios (es decir, *Plasmodium*, *Leishmania*, *Babesia*, *Trypanosoma brucei* y *T. cruzi*) son asintomáticas. Por lo tanto, en muchos casos estas personas, pese a estar infectadas, son donantes de sangre, ya que desconocen su condición. El dilema real con respecto al *T. cruzi*, agente causante de la enfermedad de Chagas, es el hecho de que la mayoría de las personas infectadas carece de síntomas durante décadas a pesar de la parasitemia intermitente. A pesar de los esfuerzos realizados en los últimos años, sigue sin existir una prueba de diagnóstico estándar para la enfermedad de Chagas y son varios los organismos internacionales que han insistido recientemente en la necesidad de contar con mejores exámenes de diagnóstico. Con tal finalidad, algunos grupos de investigación han desarrollado una serie de estudios parasitológicos, serológicos y basados en ácido nucleico. Los métodos más comunes que se emplearon fueron el ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFA, por sus siglas en inglés), el ensayo de hemaglutinación indirecta (IHA), el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y el ensayo de radioinmunoprecipitación (RIPA).

Otro importante desafío a ser superado es la disponibilidad terapéutica. Sólo dos fármacos se comercializan en el mercado. Tanto nifurtimox como benznidazol tienen actividad tripanocida en la fase aguda de la enfermedad. Sin embargo, estos compuestos han demostrado ser poco tolerados y su eficacia sigue siendo cuestionada. El tratamiento de la forma crónica de la enfermedad, principalmente en pacientes adultos, continúa considerándose un tema controvertido. Debido a la lentitud del diagnóstico de la enfermedad de Chagas existe una falta de evidencia que respalde los efectos curativos de los tratamientos tardíos.

Como fue mencionado anteriormente, estos diagnósticos “estándar” poseen tanto puntos fuertes como limitaciones, pero en ningún caso se puede esperar objetivamente que aborden las cuestiones más apremiantes en lo que se refiere al diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Actualmente se carece de marcadores para evaluar el éxito o el fracaso parasitológico del tratamiento en la práctica clínica. Nuestro grupo se dedica actualmente a llenar estas brechas y, en tal sentido, estamos buscando biomarcadores definidos tanto en modelos animales como en humanos infectados con *T. cruzi* y estimamos que identificaremos biomarcadores de ‘curación’ posterior a la terapia en sujetos chagásicos asintomáticos.

Nuestra meta consiste en evaluar el uso de firmas proteómicas y nuevos biomarcadores en muestras de una cohorte de pacientes tratados con nifurtimox en el “Hôpital Universitaire de Genève” (HUG) como prueba potencial de curación de la enfermedad de Chagas. Las muestras utilizadas pertenecen a un estudio del año 2008 conducido por Jackson et al¹. En 2011, se obtuvieron nuevas muestras de 53 pacientes que habían participado en el estudio de 2008. También se obtuvo el mismo número de muestras de control de personas no infectadas de igual edad. Nuestro principal objetivo es el de comparar estos perfiles basales con (i) el ensayo de serología ELISA; (ii) el ensayo basado en ácido nucleico (PCR); y (iii) la plataforma de espectrometría de masas (SELDI-TOF y MALDI TOF).

De izquierda a derecha: Fabio Vasquez Camargo, Cynthia Santamaria, Alessandra Ricciardi, Momar Ndao, Axel Eluio Rentería Flores, Carlos Melendez-Peña



Nuestro nuevo estudio de base proteómica para la enfermedad de Chagas en la fase indeterminada ha resultado ser altamente sensible y específico, por lo que creemos que este estudio constituirá el núcleo central de las herramientas diagnósticas que se utilicen. Nuestro enfoque, en general, aparece descrito en el manuscrito de Ndao et al². Estimamos que biomarcadores del huésped, truncados, desaparecerán con el tratamiento; es más, los pacientes curados podrán exhibir nuevos marcadores de respuesta luego de la terapia.

Este estudio que se encuentra en marcha se realiza en colaboración con el Dr. Eric Chatelain (de la iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas, DNDi), los Dres. Yves Jackson y François Chappuis (*Service de médecine internationale et humanitaire, département de médecine communautaire et de 1er recours, Hôpital Universitaire de Genève*) y Momar Ndao (Centro Nacional de Referencia para Parasitología, Departamento de Medicina, División de Enfermedades Infecciosas, Instituto de Investigaciones del Centro Sanitario de la Universidad McGill).

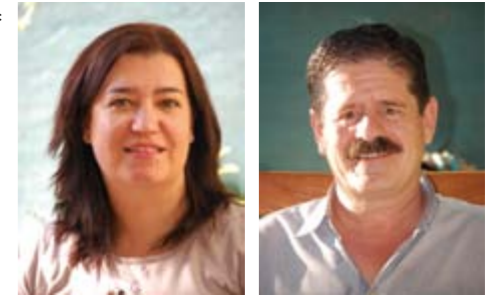
1- Jackson Y, Aliroi E, Getaz L, Wolff H, Combes C, Chappuis F. *Tolerance and safety of nifurtimox in patients with chronic Chagas disease. Clin Infect Dis* 2010;51(10):e69-75

2- Ndao M, Spithill T, Caffrey R, Li H et al. *Identification of novel diagnostic serum biomarkers for Chagas' disease in asymptomatic subjects by mass spectrometric profiling. J. Clin. Microbiol* 2010; 48(4):1139-49

*Universidad McGill, Canadá

ANTÍGENOS ESPECIALES: BIOMARCADORES DE EFICACIA TERAPÉUTICA FRENTE A LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

M Carmen Thomas y Manuel Carlos López *



La enfermedad de Chagas presenta una fase aguda que frecuentemente cursa de forma subclínica. En ausencia de tratamiento la enfermedad se cronifica, cursando inicialmente con un estadio asintomático (fase indeterminada), frecuentemente de larga duración (15-25 años) y caracterizada por la existencia de un balance entre la respuesta inmune del hospedador y la replicación del parásito. Este equilibrio es sumamente frágil, pudiendo desembocar (aproximadamente, 30-40% de los casos) en una proliferación del parásito en los tejidos, dando lugar a las patologías graves de la enfermedad (fase crónica sintomática, especialmente cardíaca y/o digestiva). Así, la base etiológica de la fase crónica de la enfermedad de Chagas está regida por el daño causado por la persistencia tisular de *Trypanosoma cruzi*.

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas se realiza, principalmente, mediante técnicas serológicas convencionales, que tienen una alta sensibilidad y especificidad. Sin embargo, estos métodos de diagnóstico no son eficaces para determinar el estatus clínico del paciente en su fase crónica, ni evaluar su evolución tras el tratamiento y por tanto para determinar la eficacia del mismo. La técnica molecular de PCR si bien ha mostrado ser útil para detectar fallos terapéuticos, tiene el serio inconveniente de presentar un porcentaje considerable de falsos negativos, siendo necesario optimizarla para aumentar su sensibilidad.

Una reciente investigación ha permitido la identificación y evaluación de antígenos específicos del parásito *T. cruzi* como biomarcadores de la patología de Chagas y para supervisar la eficacia del tratamiento farmacológico usado frente a la misma. Se trata de una técnica serológica no convencional de fácil realización y aplicación práctica. El sistema de biomarcadores está basado en la determinación, de forma independiente y simultánea, del nivel de anticuerpos existente en suero de los pacientes de Chagas frente a tres proteínas recombinantes (KMP11, PFR2 y HSP70) y un péptido sintético (3973).

Los autores muestran como tanto los pacientes con Chagas crónico en fase indeterminada como aquellos con sintomatología cardíaca o digestiva presentan un descenso estadísticamente significativo en el nivel de anticuerpos específicos frente a las mencionadas moléculas, a los seis y nueve meses tras el tratamiento con Benznidazol¹. A los dos años tras el tratamiento, el nivel de anticuerpos frente a dichas moléculas recombinantes desciende aún más en gran número de los pacientes de Chagas (del 34 al 67% de pacientes, dependiendo de la molécula en cuestión). Además, se pone en evidencia como el nivel de anticuerpos frente al péptido 3973, es significativamente mayor en suero de pacientes de Chagas crónico con sintomatología cardíaca (CCC) y/o digestiva (DIG) que en pacientes en fase indeterminada (IND)². Es interesante percibir que el péptido 3973 no es reconocido por sueros de pacientes con similares alteraciones cardíacas y/o digestivas no chagásicas. Así, se describe un sistema biomarcador de alta sensibilidad y especificidad, que permite determinar el nivel de anticuerpos frente a específicos antígenos del parásito *T. cruzi*, los cuales serán diferentes dependiendo del grado de severidad en la patología de la persona infectada y, en su caso, de la eficacia del tratamiento.

Los resultados obtenidos muestran el establecimiento de una herramienta útil para discriminar entre diferentes grados de severidad de la patología de Chagas en fase crónica, así como evaluar la eficacia terapéutica. Este conocimiento puede ayudar a optar por aplicaciones más personalizadas del tratamiento, ofreciendo mejores expectativas al paciente y posibilitando un adecuado seguimiento del estatus del mismo tras el tratamiento.

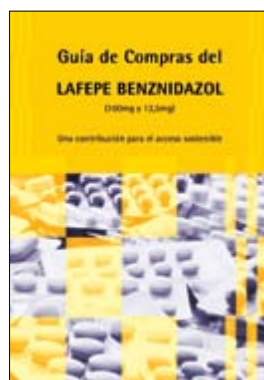
1-Fernández-Villegas et al 2011. *BMC Infectious Diseases* 11(1):206

2- Thomas et al 2012. *Clinical and Vaccine Immunology* 19(2):167-73

*Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra (IPBLN-CSIC)- España

ESTÁ DISPONIBLE LA NUEVA CONCENTRACIÓN PEDIÁTRICA DE BENZNIDAZOL

La nueva concentración pediátrica de benznidazol (comprimidos de 12,5mg) para la enfermedad de Chagas – desarrollado por el Laboratorio Farmacéutico de Pernambuco (LAFEPE), en colaboración con DNDi – ya está disponible para la compra. El lote comercial de 240 mil comprimidos, con validez de dos años, fue liberado comercialmente en mayo de 2012. El nuevo medicamento se puede utilizar en niños menores de dos años de edad.



El registro sanitario fue concedido en Brasil, en diciembre por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) – autoridad reguladora de medicamentos de Brasil – y las adquisiciones se pueden hacer por contacto directo con LAFEPE o por medio del Fondo Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

Para obtener más informaciones acerca del paso a paso de la compra del medicamento, consulte la Guía de Compras del LAFEPE Benznidazol (100 mg y 12,5 mg) <http://www.lafepe.pe.gov.br/LAFEPE/noticias/noticiario/guiabenznidazol.htm> (disponible en portugués, español e inglés).

ABARAX – BENZNIDAZOL 50 Y 100 MG PRODUCIDO EN ARGENTINA

En marzo de 2012 fue lanzado el benznidazol – en tabletas de 50mg y 100mg – por el laboratorio argentino ELEA. Este desarrollo es parte de una iniciativa convocada por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina, en la que participaron la Fundación Mundo Sano, el Laboratorio ELEA, el Laboratorio MAPRIMED y grupos de investigadores vinculados al tratamiento de la enfermedad de Chagas.

Se produce en Argentina la materia prima para el benznidazol, así como el producto farmacéutico comercializado con el nombre ABARAX en dos concentraciones, 100 y 50 mg.

FESTEJANDO 50 AÑOS DEL PROGRAMA NACIONAL DE CHAGAS – INP FATALA CHABEN

En Argentina, el camino de investigación y lucha contra el Chagas toma forma institucional con la creación e en 1950, del Servicio Nacional de Profilaxis y lucha contra la enfermedad de Chagas. El Programa Nacional de Control de Chagas, iniciado en 1962, y el actual Instituto Nacional de Parasitología (INP) – Dr. Mario Fatala Chaben, constituyen dos pilares fundamentales en la historia del control de la enfermedad de Chagas a través de la prevención de la transmisión vectorial y no vectorial, de diagnóstico y tratamiento en Argentina que han logrado grandes avances en diferentes momentos de su historia.



En Agosto de 2012 se celebró el 50º Aniversario del Programa Nacional de Chagas –INP Fatala Chaben de Argentina, constituyéndose en un momento de registro y testimonio de lo que se ha realizado en pro de los pacientes portadores de Chagas. Es el momento de hacer una reflexión para evaluar los resultados obtenidos y para tomar nuevos desafíos de cara al futuro. Desde la Plataforma de de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas acompañamos esta importante conmemoración y nos sumamos al esfuerzo y dedicación de todos aquellos que trabajan por las personas afectadas por la enfermedad de Chagas.

LOS PAÍSES DE AMÉRICA LATINA SE REÚNEN EN BRASILIA PARA ESTIMAR LA DEMANDA DE TRATAMIENTOS PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS



La OPS y el Ministerio de Salud de Brasil, en colaboración con DNDi y MSF, organizaron en el mes de julio, en Brasilia, un taller con los jefes de Programas de Chagas de varios países de la región, para estimar las necesidades de los medicamentos antichagásicos. Los 13 países presentes – Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Ecuador, Perú, Paraguay, Guatemala, Honduras, El Salvador, Panamá, Nicaragua y México – fueron entrenados para usar una herramienta sobre la estimación

de la demanda de dichos fármacos. El propósito de la reunión fue conseguir una fotografía de las necesidades de estos medicamentos, lo que contribuirá a una mejor planificación de las futuras producciones, así como a la coordinación de la demanda regional en un escenario de progresiva expansión de las actividades de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas en los países. El encuentro tuvo la participación de los productores de benznidazol en Argentina y Brasil.



REUNIÓN DE LA PLATAFORMA DE CHAGAS, DICIEMBRE 2011

“Con el inicio de diversos estudios clínicos en América Latina y España, durante el año 2011, podemos afirmar que actualmente se vive un momento histórico sin precedentes en el proceso de evolución del control de la enfermedad de Chagas”. Esta declaración del Dr. Sergio Sosa-Estani en la apertura de la reunión de la Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas fue el espíritu que contagió el encuentro llevado a cabo el 30 de noviembre y 1ro de diciembre de 2011, en la ciudad de Río de Janeiro.

Durante el encuentro los investigadores tuvieron la oportunidad de actualizar a todos los miembros de la Plataforma sobre estudios clínicos en andamio para la enfermedad de Chagas para 2012. Fue un espacio para reflexionar sobre los desafíos al acceso de tecnologías nuevas y existentes, bien como la necesidad de biomarcadores de eficacia terapéutica para la enfermedad de Chagas.

Glosario

Biomarcador o marcador biológico: Se trata de una característica que es objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica.

Estudios preclínicos: implica tanto la caracterización biológica como química de un compuesto. Pueden ser realizados *in vitro*, en modelos animales, tejidos aislados o en células y define la farmacología, toxicología, metabolismo y farmacocinética del compuesto. Estos estudios determinan si existen evidencias suficientes de seguridad adecuada y eficacia en potencial para justificar el riesgo de introducir el compuesto en seres humanos.

Estudio Clínico de fase I: establece la seguridad inicial de un compuesto químico en seres humanos sanos. Los estudios de Fase I generalmente comienzan con una sola dosis del compuesto en estudio, progresando a dosis múltiples o dosis más altas a medida que la seguridad es observada en la administración de la dosis anterior. Requiere una vigilancia constante de los sujetos de investigación. El perfil farmacocinético del compuesto en seres humanos se define en esta fase y se obtienen otras informaciones claves como la dosis máxima tolerada y un perfil preliminar del potencial de toxicidad de los compuestos en seres humanos.

Estudio Clínico de fase II: establecer la seguridad del uso de determinado compuesto químico en humanos. Los estudios de fase II son generalmente controlados, utilizando dosis múltiples del compuesto estudiado para tratar de identificar la dosis adecuada para lograr el efecto terapéutico deseado, en un equilibrio aceptable entre los beneficios terapéuticos y los riesgos evidenciados por efectos adversos y otras medidas de seguridad.

Prueba de Concepto (PdC): es un método que busca probar su viabilidad/aplicabilidad. Siendo así, su objetivo es verificar que ciertos conceptos o teorías tienen potencial para ser aplicados en el mundo real. La PdC en el desarrollo de medicamentos se refiere al desarrollo clínico temprano, ya que un estudio de PdC tiene el propósito de demostrar la eficacia clínica con un pequeño número de pacientes. Se puede definir, por esto, como la etapa más temprana en el proceso de desarrollo de medicamentos cuando criterios de decisión sobre la continuidad del estudio se hacen sobre la base de la seguridad, la eficacia, la tolerabilidad, la biodisponibilidad/farmacocinética y farmacodinámica. Puede realizarse tanto para la fase I como para la fase II de un estudio clínico.

Estudio Clínico de fase III: establece la seguridad y la eficacia de un compuesto químico en humanos. Por lo

general, se utiliza la dosis óptima identificada en los estudios de fase II. Son generalmente estudios grandes, multicéntricos, que reclutan centenas o millares de pacientes. Los estudios de fase III casi siempre utilizan brazos de placebo u otro compuesto activo, y los resultados son utilizados por las autoridades regulatorias para determinar si la seguridad y la eficacia de un determinado medicamento son adecuadas para uso en humanos.

Estudio Clínico de fase IV: Son investigaciones realizadas después de la comercialización del producto. Estas investigaciones son realizadas con base en las características con que el medicamento fue autorizado. Generalmente son estudios de vigilancia post-comercialización, para establecer el valor terapéutico, la aparición de nuevas reacciones adversas y/o confirmación de la frecuencia de aparición de las ya conocidas, bien como las estrategias de tratamiento.

PCR: Reacción en cadena de polimerasa (del inglés *Polymerase Chain Reaction* - PCR) es un método para amplificar (creación de múltiples copias) el ADN (ácido de soxirribunucleico ou deso-xirribunucleico) sin necesidad de utilizar un organismo vivo, por ejemplo, *Escherichia coli* (bacteria) o levaduras. La reacción PCR encuentra su principal aplicación en situaciones donde la cantidad de ADN disponible es limitada. En teoría, es posible amplificar cualquier ADN. Puede ser utilizada para la identificación de los patógenos que están presentes en las muestras. La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es un método muy sensible de análisis y que se lleva a cabo con gran cuidado para evitar contaminaciones que puedan hacer fracasar o tornar un resultado como erróneo. El resultado es analizado por electroforesis en gel de agarosa o de poliacrilamida, y después es interpretado con la ayuda de un profesional especialista.

Títulos de serología: es la cuantificación de anticuerpos a través de serología.

Farmacocinética: Es la rama de la farmacología que estudia la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos en los organismos vivos. Son estudios que utilizan un número limitado de voluntarios, y requieren un gran número de muestras por paciente. Estos estudios, sin embargo, contienen poca información sobre las co-variables (edad, sexo, peso, etc), proporcionan una información limitada sobre la variabilidad en la población, y tienen un poder limitado de predicción.

Contribuciones, comentarios o dudas son siempre bienvenidos. Escribanos al Web Fórum de la Plataforma: chagasplatform@globalaccesstohealth.net