INFORMATIVO 5 NO.

PLATAFORMA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ENFERMEDAD DE CHAGAS

PLATAFORMA DE PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇA DE CHAGAS

La **Plataforma de Investigación Clínica en Chagas** cumplió su sexto año, desde que fuera lanzada oficialmente por **DNDi** y sus socios, en octubre de 2009 en Uberaba - Brasil. En este período, además de su objetivo original de apoyar la evaluación y desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de la infección causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, ha promovido temas de acceso al diagnóstico y tratamiento siempre a través de un modelo colaborativo, innovador y flexible.

En este último año, la Plataforma ha continuado su crecimiento, con 51 nuevos miembros, congregando investigadores, representantes académicos y gubernamentales, organizaciones internacionales y nacionales y asociaciones de pacientes; más de 90 instituciones representadas de 23 países diferentes, tanto endémicos como no-endémicos. En el centro de todo lo que hacemos se encuentran las personas afectadas por la **enfermedad de Chagas**.

El 2015, ha sido un año que nos ha llamado a la reflexión y al debate sobre el Futuro de la **enfermedad de Chagas**, con nuevos desafíos a partir de los resultados presentados obtenidos de importantes estudios como **Benefit** o **Traena**. En el 2016, nos esforzaremos para superar las barreras que aún persisten y reafirmar nuestro compromiso con los pacientes a través de la I+D, incrementando también nuestra atención al área preclínica y al apoyo de nuevos proyectos e iniciativas que acerquen el tratamiento a un mayor número de personas.

Y que mejor que las palabras del Profesor João Carlos Pinto Días para definir el futuro de la **enfermedad de Chagas**: ...*"El futuro es una cuestion de personalidad, de responsabilidad en el rol que asumimos. El futuro de la enfermedad de Chagas son los jovenes que reciben la experiencia del pasado. El futuro nos reserva una enfermedad de Chagas va a perder su visibilidad, que va a bajar su incidencia y una menor prevalencia, una enfermedad de Chagas ubicada en la población de edad mas avanzada, un discusión de las co-morbilidades como infarto, hipertension, diabetes, Parkinson, unos desafíos mas grande sobre la vigilancia epidemiológica, sobre lugares mas desasistidos, las mujeres embarazadas, la transmisión oral, las intervenciones precoces, clínicas y terapéuticas de los infectados. Tenemos prisa para prevenir, mejorar, implementar, atender y cuidar a esos pacientes que ya estan ahí.*

*El ámbito del futuro es la **Intervención Precoz**, que otorga mas benefícios que la intervención tardía, seguir perdiendo tiempo es un error. El futuro nos reserva paciencia, constancia y mucha esperanza"...*

SUMARIO

1 Presentación

2 Editorial

3 Espacio de los Pacientes

5 Enfoque Biomédico en una Nueva Era de la Enfermedad de Chagas

5 Enfermedad de Chagas: Panorama Actual del descubrimiento y de la investigación Pre-Clínica

6 Nuevas Drogas y Nuevos Regímenes de Tratamiento para la Enfermedad de Chagas

7 Hacia una vacuna para la Enfermedad de Chagas

9 Conceptualizando el Futuro de la Enfermedad de Chagas

10 Cómo Mejorar el Acceso a los Medicamentos. Medidas a Tomar y Perspectivas Futuras.

11 Target Product Profile

12 Interacción del Huésped - Parásito

13 Modelos de imágenes sensoriales de bioluminiscencia para evaluar la eficacia del fármaco contra la infección por Trypanosoma cruzi

14 Resultados del estudio de tratamiento con regímenes de benznidazol administrado de forma intermitente

15 Estudio de Fase con Fexinidazole para tratamiento de adultos con EC Crónica Interminada

16 Eficacia y seguridad de Nifurtimox para el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en fase latente en escolares 2009-2012

17 Ejecución de proyectos piloto locales en áreas altamente endémicas para ampliar acceso al diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Chagas

19 Talleres de la Reunión Anual de la Plataforma Chagas 2015

RIO DE JANEIRO, ABRIL DE 2016

EDITORIAL

LA PLATAFORMA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN CHAGAS

Entre lo más destacado del 2015 podemos mencionar:

- Un aumento del 23% del número de nuevos miembros de los cuales el 40% provenientes de países no-endémicos.
- La Plataforma mantuvo su compromiso con temas vinculados a temas de Acceso, tanto en la reunión anual como en la participación de actividades de la **Coalición Global de Chagas** y las reuniones de las Iniciativas Regionales.
- La **Reunión Anual de la Plataforma** tuvo lugar en Buenos Aires - Argentina, durante el mes de Agosto. Durante la reunión plenaria se contabilizó a 230 asistentes de 17 países diferentes. Además del impactante testimonio de los pacientes, se abordaron los siguientes temas: Enfoque Biomédico en una Nueva Era de la enfermedad de Chagas; Conceptualizando el Futuro de la enfermedad de Chagas; Target Product Profile. Tratamiento / Métodos de Diagnóstico y monitoreo de respuesta terapéutica para uso en sitio de atención; Panel R&D. Nuevas evidencias y perspectivas de estúdios clínicos y pre-clínicos en Chagas (Bioluminiscencia, Benzinidazol Intermitente, TRAENA, Fexinidazol, Nifurtimox, Marcadores Inmunoserológicos y Parasitológicos moleculares) y Priorización del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas.
- A lo largo del año se apoyó la realización de varios talleres y reuniones científicas donde participaron mas de 500 personas:
  - Target Product Profile, Barcelona (España)
  - NHEPACHA Network, Barcelona (España) & Buenos Aires (Argentina)
  - Cumbre latinoamericana de la Enfermedad de Chagas, Ciudad de México (México)
  - Aspectos Sociales de la enfermedad de Chagas I: Estrategias de diseminación del conocimiento en Chagas, Buenos Aires (Argentina)
  - Aspectos Sociales de la enfermedad de Chagas I: Determinantes Sociales en Chagas. Buenos Aires (Argentina)
  - Reunión de investigadores: Estudio **DNDi**-CH-E1224-003 (reunion cerrada). Buenos Aires (Argentina)
  - Curso de Introducción a la investigación: Córdoba (Argentina)
  - Curso de Introducción a la investigación: Tarija (Bolivia)

Una de las herramientas mas conocidas de la Plataforma es el **WebForum** donde participan:

- 285 miembros
- Un total de 1038 contribuciones fueron realizadas, lo que representa un 45% más que el año prévio, principalmente de Argentina (163), Brasil (108), España (58), México (31), Bolivia (36), Venezuela (26), Honduras (19), USA (12).
- El Webforum fue escenario de interesantes debates tales como: El Rol de los Programas Nacionales, o el anuncio de Kalobios sobre la adquisición de los derechos sobre el Benzinidazol en USA.

DISTRIBUCIÓN GLOBAL DE LOS MIEMBROS DE LA PLATAFORMA

PAÍS	N° MIEMBROS 285	MIEMBROS ACTIVOS 113	CONTRIBUCIONES 1038
Argentina	31	20	163
Bolivia	20	10	36
Brasil	61	28	108
Canadá	2	1	2
Chile	1	1	7
Colombia	5	1	2
Ecuador	1		
Guatemala	1		
Honduras	2	2	19
Italia	2		
Japón	1		
Luxemburgo	1		
México	7	5	31
Paraguay	5		
España	16	9	58
Suiza	8	3	4
Reino Unido	2		
Estados Unidos	13	5	12
Uruguay	2	1	1
Venezuela	8	4	26
Otros	96	24	569

ESPACIO DE LOS PACIENTES

EL ROSTRO HUMANO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS, MÁS ALLÁ DE LAS ESTADÍSTICAS

NUBIA ROJAS

A Isabel Mercado le brillan los ojos y su voz suena más grave cada vez que habla de las reacciones de la gente cuando dice que padece la Enfermedad de Chagas: "No me creen '¡Pero si no eres pobre!', me dicen, y esa es una de las cosas que más me enfurece: que la gente piense que el Chagas es una enfermedad de pobres y por eso se discrimine a las personas que la sufren y no se haga nada por ayudarles".

Isabel tiene 23 años y vive en Xalapa, capital del estado mexicano de Veracruz. Estudiaba medicina, pero la cambió por el derecho luego de que hace cinco años le detectaran el Chagas durante una transfusión de sangre. Ella y su madre, Idalia, fundaron y dirigen la **Asociación Mexicana de Pacientes de Chagas - AMEPACH**, "única en su género en todo México", dice Isabel muy orgullosa.

Paradójicamente, a ella, lejos de detenerla, el Chagas le dio una motivación para vivir: quiere dedicar su vida y su profesión a la defensa y visibilización de las personas que padecen la enfermedad y luchar contra el estigma, la desinformación, el prejuicio y el olvido. Isabel contó su historia, junto con cuatro personas más -todas ellas argentinas- en el panel con pacientes que se llevó a cabo en el marco de la **Reunión de la Plataforma de Investigación en Enfermedad de Chagas** realizada en Buenos Aires durante los días 26 y 27 de agosto de 2015.

El objetivo de ese espacio, que ya había tenido lugar durante otro evento en Bogotá con invitados colombianos, es justamente poner rostro y nombre propio a las personas que padecen la enfermedad; seres de carne y hueso que se difuminan tras las estadísticas, los síntomas y la terminología médica, pero que son quienes conviven día a día con este mal y que están en el centro de todo nuestro trabajo.

"Aún tengo un poco de miedo, pero tener más información me ayudó a ser más fuerte"

Así como todos los casos presentados durante el panel sirvieron para mostrar que el Chagas no es solo es una enfermedad de la pobreza ni aqueja únicamente a habitantes rurales de países endémicos como Colombia, Argentina y México, una de las quejas recurrentes de los pacientes es la falta de información acertada, necesaria y suficiente sobre la enfermedad, especialmente, por parte del propio personal médico y sanitario.

Al igual que a Isabel, a Ruth Oño, una joven argentina de 25 años y estudiante de diseño gráfico, el Chagas que padece la ha hecho empeñarse en que la enfermedad sea más visible y por eso está desarrollando un proyecto audiovisual, que empezó siendo un trabajo académico: **"Hablemos de Chagas".**

Ruth se emociona al recordar que lo primero que pensó cuando fue diagnosticada fue que se iba a morir.

El motivo: lo único que sabía sobre la enfermedad era que causaba la muerte, pues uno de sus tíos murió con apenas 50 años por varias afectaciones, como consecuencia del Chagas.

Su padre y su madre, originarios de zonas endémicas en Bolivia y Argentina, respectivamente, también la padecen. Ruth contrajo la enfermedad por transmisión madre-hijo. Su madre recibe tratamiento, pero su padre tiene miedo y se ha negado a recibirlo.

Lograr que cambie de opinión es una meta personal de Ruth, quien no oculta su propio temor, pero dice sentirse aliviada ahora que sabe más sobre la enfermedad.

"A veces me olvido de que tengo Chagas", dice Ruth. "Estar en controles médicos constantes me hace sentir aliviada".

"Lo que más me preocupaba era transmitir el Chagas a mi bebé"

Al igual que Ruth, Publio Pineda, trabajador independiente de 52 años nacido en Santiago del Estero, zona endémica de Chagas en Argentina, contrajo la enfermedad durante su gestación. Su madre padecía de Chagas, pero nunca recibió tratamiento. Él tuvo más suerte y vencer la enfermedad se convirtió, para él, en una revancha: "luché con todas mis fuerzas contra ese parásito, era casi una forma de decirle 'a mí no me vas a llevar, como hiciste con mi mamá'", dice con orgullo y una leve sonrisa de nostalgia. Publio, al igual que los demás pacientes, dice llevar una vida normal gracias a que fue diagnosticado y recibió el tratamiento adecuado.

Su esposa, Rosa, también padece la enfermedad, recibió tratamiento y ahora ambos están en constantes chequeos médicos para controlarla. Lo que más alegra a Rosa, en medio de todo, es que no le transmitió el Chagas a ninguno de sus hijos, de 33 y 28 años.

Rosa comparte esa alegría con Norma Corbalán, bioquímica de 52 años nacida en Santa Fe, en límites con Chaco, otra zona endémica de Chagas en Argentina. A los 31 años, Norma se enteró de que padecía la enfermedad durante un control médico de su primer embarazo. Tiene tres hijos en total y ninguno de ellos la padece: "Lo que más me preocupaba era transmitir el Chagas a mi bebé", dice Norma, y se nota su alivio aún después de tanto tiempo.

Como trabajadora de la salud, ella insiste en la necesidad de que haya un diagnóstico y tratamiento adecuados para madres gestantes y lactantes con la Enfermedad de Chagas para evitar o controlar la transmisión madre-hijo, y pide algo adicional: que la gente deje de usar el término "chagásico" para referirse a los pacientes que la sufren: "suena peyorativo. Duele", dice.

Tanto Isabel como Ruth, Publio, Rosa y Norma insistieron en que se puede llevar una vida relativamente normal, a pesar de padecer el Chagas, y en que es necesario que los pacientes tengan más y mejor información. E hicieron un llamado a que los gobiernos de los países endémicos o con mayor cantidad de casos hagan algo para ayudar a las personas que tienen que lidiar dia a dia durante toda su vida con esta enfermedad. Es cuestión de dignidad y de sacarlos del olvido.

HACIA UNA NUEVA ERA EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

ENFOQUE BIOMÉDICO EN UNA NUEVA ERA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

INTRODUCCIÓN **MANUEL CARLOS LÓPEZ**

La actividad del investigador científico en el área de la biomedicina debe ser la de generar conocimiento que posibilite nutrir a la sociedad de nuevas herramientas que permitan el control, y en el caso que nos atañe de la Enfermedad de Chagas (ChD). El objetivo de la presente mesa ha sido presentar los resultados de algunas de estas actividades y someterlas a la discusión de todos.

El Dr. Chatelain expuso la situación actual del desarrollo de nuevos medicamentos para el control de la ChD. Así, mostró la existencia de un extenso número de nuevas drogas potencialmente activas frente a **Trypanosoma cruzi**, evidenciando que la mayor parte de ellas se encuentran en un estado de evaluación pre-clínica. La Dra. Ribeiro mostró, de forma extensa y concisa, la actual situación de los distintos ensayos clínicos que se abordan, o se proyectan abordar próximamente, para evaluar la eficacia terapéutica de diferentes dosis y pautas de tratamiento con **benznidazol**, así como para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia terapéutica del Posocanazol y/o Fosravuconazol (E1224) usados en terapias combinadas con el **benznidazol**.

El Dr. Grazinelli mostró los resultados de dos recientes y relevantes estudios preclínicos que ponen en evidencia la potencial eficacia como vacuna terapéutica y/o preventiva de una molécula quimérica recombinante y de una cepa atenuada de T. cruzi. La Dra. Bottazzi mostró los avances que vienen realizando en el desarrollo de vacunas frente a la ChD, enfatizando los esfuerzos realizados para solventar los singulares desafíos de la necesaria experimentación preclínica y clínica, así como en aquellos relacionados con el desarrollo y fabricación de estos productos.

En ambas presentaciones se puso de manifiesto como la respuesta inmune mediada por linfocitos T CD8+ desempeña un papel crítico en el control de la infección causada por T. cruzi. Finalmente, el Dr. López intervino para presentar los últimos avances realizados en la identificación de marcadores celulares de la patología de la ChD *(Lasso et al. 2015, J. of Immunol. 195)*, mostrando la existencia de una relación inversa entre la frecuencia de linfocitos T CD8+ multifuncionales y la severidad de la ChD. Asimismo, puso en evidencia como la aparición de sintomatología en los pacientes de Chagas se correlaciona con una mayor frecuencia de linfocitos T CD8+ que expresan receptores inhibidores. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la severidad de la patología de la ChD estaría relacionada con la competencia de la respuesta inmune T CD8+ contra el parásito.

ENFERMEDAD DE CHAGAS: PANORAMA ACTUAL DEL DESCUBRIMIENTO Y DE LA INVESTIGACIÓN PRE-CLINICA

ERIC CHATELAIN

¿Una nueva era en el descubrimiento de medicamentos para la enfermedad de Chagas? Estudios recientes como CHAGASAZOL (NCT0116967), el estudio E1224 (NCT01489228) con el sponsor de **DNDi**, y el estudio STOPCHAGAS (NCT01377480) de Merck – han demostrado una falla en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Chagas (EC) en fase indeterminada cuando estos son tratados con drogas pertenecientes a una nueva clase de compuestos: **los azoles**.

Estos resultados determinaron la disponibilidad de futuros candidatos para estudios clínicos de la EC, ya que los compuestos pertenecientes a la familia de los azoles habían presentado resultados promisorios en modelos animales utilizados y se los consideraba como las drogas del futuro para la EC. Estos compuestos pusieron en relieve los grandes retos de la fase de traslación, especialmente en la necesidad de:

- Una mejor traslación desde los modelos in vitro/in vivo a la clínica.
- Traslación de los datos de investigación hacia los ensayos clínicos de un modo compatible con el proceso de Investigación y Desarrollo (I+D).
- La necesidad de establecer las preguntas acertadas sobre los modelos actuales.
- Mejorar el conocimiento de las relaciones entre farmacocinética / farmacodinámica (PK/PD).
- Romper los paradigmas, dogmas y prueba de hipótesis.

Por otra parte, estos resultados destacan la importancia de ser capaces de re-integrar los datos clínicos en la investigación pre-clínica / descubrimiento a fin de optimizar el proceso de I+D

Nuevos desarrollos en el área No Clínica de la I+D de la enfermedad de Chagas

Los recientes estudios clinicos mencionados han contribuido, junto a otros factores, a dinamizar el panorama de descubrimiento de medicamentos para la EC pudiendo

comprobarse desarrollos tanto en el área tecnológica como de proceso.

Solo para mencionar algunos de estos avances destacamos las nuevas herramientas y pruebas que estan ahora disponibles y son utilizadas rutinariamente (test de tamizaje secundarios tales como pruebas para determina cepas especificas de T. cruzi, pruebas especificas del estadío parasitario, pruebas de reversibilidad), se desarrollaron modelos animales in vivo que reproducen observaciones de los ensayos clínicos, nuevas tecnologias de imagen que permite la visualización intracelular del parásito (pruebas de cribado de alta contenido) y también permiten determinar la dinámica del T. cruzi en el cuerpo entero de un animal (bioluminiscencia).

Estos nuevos desarrollos permiten a los investigadores probar y verificar hipótesis y orientar hacia nuevos pruebas en el proceso de desarrollar un compuesto a lo largo del pipeline de I+D asi como redefinir el perfil de los candidatos diana (TCP) y el perfil del producto albo o diana (TPP).

El panorama actual de I+D en Chagas

Todos estos desarrollos tienen un impacto en el panorama actual de la I+D en la enfermedad de Chagas.

En 2013, tres compuestos y series obtenidas desde distintas estrategias fueron identificadas como candidatos potenciales para Chagas: el Fexinidazol entró en ensayo clínico de prueba de concepto en 2014; dos compuestos adicionales de la clase de Fenarimol surgidos de los esfuerzos de lead optimization se descartaron ya que tienen el mismo mecanismo de acción de los azoles que fallaron en los estudios clínicos; la serie de **Oxaboroles**, actualmente en lead optimization, son los únicos que permanece como potencial fuente de candidatos.

A pesar de que se ha incrementado el número de nuevos investigadores que se han incorporado al campo de la Descubrimiento en la enfermedad de Chagas, tales como Farmas/Biotecnológicas (GSK, Novartis/GNF, Eisai, Anacor, Celgene), instituciones de investigación Traslacional y Universidades (DDU, UCSD, UGA, Broad institute) y un consorcio que cuenta con el apoyo de EU/FP7, hasta finales de 2015 persiste un claro espacio vacio en las fase preclínica/clínica en lo referido a la I+D de la EC.

CONCLUSIONES

Los resultados recientes de ensayos clínicos para la enfermedad de Chagas han tenido un mayor impacto científico, generando una sacudida del panorama actual en la etapa de descubrimiento de medicamentos (drug Discovery) para la enfermedad de Chagas y movilizando la comunidad de investigadores para generar mayores cambios. Los desafios que existen en la fase de están siendo abordados tanto in vitro como in vivo y numerosos grupos de investigadores se han involucrado en el descubrimiento de fármacos para la enfermedad de Chagas.

Aunque existe un mejor entendimiento sobre que características que necesita un compuesto para pasar a una fase de estudio clínico y podemos estar más seguros de que estos candidatos serán eficaces, quedan todavía un largo aprendizaje. Nuevos compuestos para estudios clínicos en Fase IIa (Prueba de Concepto) son necesarios a fin de validar – o no – la lógica actual y el proceso de I+D para la enfermedad de Chagas; lamentablemente esto no sucederá antes del 2017.

Eventos recientes también han demostrado la importancia de fortalecer las interacciones entre los investigadores pre-clínicos/descubrimiento e investigadores clínicos en la EC. La integración de informacion y datos clínicos dentro del proceso de descubrimiento debe conducir a la generación de mejores candidatos que puedan ser probados finalmente en estudios clínicos.

NUEVAS DROGAS Y NUEVOS REGIMENES DE TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

BASADO EN LA PRESENTACIÓN DE **ISABELA RIBEIRO** DURANTE LA REUNIÓN ANUAL DE LA PLATAFORMA CHAGAS DE 2015

Mucho se ha avanzado en la investigación de nuevos fármacos y regímenes de tratamientos para la enfermedad de Chagas. Tras más de una década de estudios, los ensayos clínicos **TRAENA** y **BENEFIT** han terminado y la reciente divulgación de sus resultados ha sido importante y muy valiosa. Sin embargo, en el año 2008 asistíamos a décadas sin ensayos clínicos para nuevas opciones de tratamiento para Chagas. La I+D y el acceso estaban paralizados por

lagunas de conocimiento, por ejemplo sobre la relevancia de los modelos animales, la importancia de los diversos cepas parásitarias, la coexistencia de infección, las informaciones de farmacocinética y farmacodinamia, la medición de efectos y las cuestiones de sensibilidad de PCR. Con una mirada crítica sobre la urgencia médica de nuevas opciones de tratamiento, las reuniones de expertos se orientaban a pensar en nuevas formas de tratamiento, pero también de proseguir con el desarrollo clínico de futuros medicamentos, llenando los vacíos existentes.

La PCR fue seleccionada pragmáticamente en relación a ese contexto como la principal medida de efecto para los ensayos clínicos de prueba de concepto, considerando la técnica estandarizada y evaluada de forma multicéntrica. Las autoridades regulatorias fueron involucradas en este proceso y consultadas sobre el diseño que se proponía para los protocolos y el desarrollo.

En los últimos años, hubo un mayor progreso tal como los ensayos de los **azoles** (Posaconazol) y **Benzinidazol** en adultos, con el estudio CHAGASAZOL en el Hospital Val d'Hebron en Barcelona y el ensayo clínico de STOP-CHAGAS; además, el estudio de E1224 en adultos realizado en Bolivia por **DNDi** y colaboradores. Los datos de las fallas importantes en el estudio CHAGASAZOL y también en el caso del E1224 demostraran una respuesta no sostenida al tratamiento, constatando la falla terapéutica con los azoles pero también el suceso parasitológico con el Benzinidazol.

En este periodo hubo avances importantes no solo en el conocimiento de la farmacocinética en adultos y también en niños. Las informaciones de los estudios realizados en población pediátrica fueron fundamentales para avanzar en el tratamiento de adultos. El estudio del Benzinidazol pediátrico ha demostrado la negativización de la parasitemia al final del tratamiento, pero comprobando niveles de concentración plasmática mas bajos en niños de lo que se había documentado con adultos – lo que ha puesto en cuestión es si estaríamos utilizando dosis demasiado altas en adultos.

Actualmente, el panorama de la investigación en Chagas es muy dinámico en la fase de descubierta y de optimización de compuestos. Entretanto, hay un vacío en la fase de translación, sin muchas investigaciones activas. En este contexto, tenemos el proyecto de evaluación del **fexinidazol**, que demostró muy buena tolerancia y eficacia en modelos agudos, crónicos y de resistencia de diversas cepas del T. cruzi. Además, nuevos esquemas terapéuticos de Benzinidazol también están siendo estudiados, evaluando posibilidades de acortar el esquema de tratamiento o la dosis. En el caso del Benzinidazol, el reto es superar la laguna de tolerabilidad y de eficacia: con los nuevos esquemas terapéuticos y combinaciones se propone mejorar estas cuestiones.

Además tenemos que mencionar en el panorama de ensayos clínicos en Chagas un ensayo clínico de un nuevo esquema terapéutico de **Nifurtimox** en niños.

En conclusión, estamos ante un impacto significativo generado por los datos recientes de los ensayos clínicos en adultos y niños, cambiando el panorama de I+D en Chagas. Modificando el componente de descubierta preclínica como el de investigación clínica en Chagas, que conducen a una nueva dirección para nuevos tratamientos, cambios de dosis y combinaciones.

Por último, señalamos que en este contexto es siempre necesario trabajar con las autoridades regulatorias y los programas nacionales e informar a la comunidad, para que el cambio y las nuevas herramientas proporcionadas por la I+D sean aceptadas, utilizadas y registradas lo que contribuirá a cambiar la situación actual de tratamiento de la enfermedad de Chagas.

HACIA UNA VACUNA PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

RICARDO T. GAZZINELLI

A pesar del avance en el control vectorial y en la prevención de la transmisión natural aún existen aproximadamente entre 5-8 millones de pacientes con enfermedad de Chagas crónica (EC) en América Latina.

Mientras que la inmunidad específica promueve la supervivencia en la fase aguda de la infección por T. cruzi, un tercio de los pacientes con EC desarrollará miocardiopatía chagásica crónica (MCC) asociada con la persistencia del parásito en el tejido cardíaco y el desequilibrio inmunológico[1].

Actualmente, el manejo terapéutico de los pacientes sólo mitiga los síntomas de la MCC. Por lo tanto, una vacuna se presenta no sólo como una manera para prevenir nuevos casos de EC en las zonas endémicas de América Latina, sino también como un enfoque alternativo para prevenir, retrasar e incluso revertir la progresión de la MCC. Además, se ha demostrado que la respuesta inmune mejora la eficacia de la terapia con Benzinidazol en ratones infectados con T. cruzi [2,3].

De este modo, una vacuna para EC puede también ser utilizada como una terapia coadyuvante para mejorar la eficacia del Benzinidazol, en particular para el tratamiento de pacientes con EC crónica.

Asimismo, la asociación del tratamiento del Benzinidazol con una vacuna puede permitir la reducción de la dosis de la droga.

Podemos predecir que una vacuna eficaz para la enfermedad de Chagas puede tener impacto tanto en la prevención de la infección inicial como en el desarrollo de las formas graves de la enfermedad en EC.

La inmunidad protectora contra T. cruzi sería dependiente de la inducción de la respuesta inmune de tipo 1 que se caracteriza por el aumento de la frecuencia específica de linfocitos T CD4+ Th1 y CD8+ citotóxicos así como altos niveles circulantes de anticuerpos IgG1.

El Interferón - (IFN-) γ y los linfocitos T CD8+ citotóxicos tienen un papel fundamental en la respuesta inmunitaria eliminando los amastigotes intracelulares, mientras que los anticuerpos regulan la destrucción de los tripomastigotes, la fase extracelular del parásito[4]. Por lo tanto, nuestro objetivo es desarrollar una vacuna que induce fuertes respuestas inmunes específicas de tipo 1 contra el T. cruzi. Abajo describimos nuestro esfuerzo para desarrollar tanto una vacuna recombinante como la clonación del T. cruzi altamente atenuado para vacunas para la enfermedad de Chagas.

Antígenos de T. cruzi recombinante expresados por Adenovirus

El grupo del Dr. Rodrigues identificó dos antígenos del parásito, el trans-sialidasa (TS) y la proteína-2 de superficie del amastigote (ASP2) que se expresan en los tripomastigote y formas amastigotes, respectivamente[5]. Ambos antígenos han demostrado inducir la inmunidad protectora, cuando son utilizados como proteína recombinante asociadas con adyuvantes que inducen una respuesta inmune de tipo-1. Nuestra hipótesis es que una vacuna que contiene tanto TS y ASP2 sería aún más eficaz, ya que actuaría en las dos fases parasitarias dentro del huésped vertebrado. Con esto en mente, hemos empleado los adenovirus recombinantes de tipo 5 (Ade5) que tienen una capacidad inigualable para inducir la respuesta inmune tipo 1, incluyendo linfocitos T CD8+ citotóxicos. Hemos construido dos Ade5 recombinantes codificación TS (rAdTS) y ASP2 (rAdASP2), respectivamente. Las inmunizaciones de ratones con rAdTS y rAdASP2 inducirán altos niveles de anticuerpos séricos específicos para sus productos recombinantes. Además, ambos virus recombinantes fueron capaces de provocar una respuesta inmune Th1 sesgada y una inmunidad sustancial mediada por células CD8+T.

Asimismo, cuando se combinan en el mismo inóculo, rAdTS más rAdASP2 indujeron una protección completa en todos los animales probados, incluso cuando se realizaron desafíos 14 semanas después de la última inmunización [6]. Se examinó también la eficacia de rAdASP2 y rAdTS para prevenir o revertir el desarrollo de la miocarditis inducida por T. cruzi. Para esto se utilizó la cepa miotrópica colombiana de T. cruzi, que es altamente patógena y provoca miocarditis severa durante tanto la enfermedad aguda y crónica en ratones Para la vacunación profiláctica, ratones C57BL/6 ingenuos fueron inmunizados con rAdASP2+rAdTS utilizando un protocolo de inducción/potenciación homólogo antes del desafío con la cepa colombiana. Para la vacunación terapéutica, la administración se inició a los 120 días después de la infección (dpi), cuando los ratones fueron afectados por la MCC. La inmunización profiláctica con rAdASP2+rAdTS ha inducido anticuerpos, citotóxico y IFNg - produciendo de células

CD8+ T -, y ha reducido el parasitismo cardíaco agudo y anormalidades eléctricas en la fase crónica de la infección. La vacunación terapéutica aumenta la supervivencia y reduce anormalidades eléctricas después de la primera (análisis a 160 dpi) y el impulso (análisis a 180 y 230 dpi). Los ratones mostraron menos lesiones del corazón y anomalías eléctricas después de la terapia en comparación con los ratones antes de la terapia. Por lo tanto, la inmunoestimulación basada en la vacuna con rAdASP2+rAdTS podría ofrecer una alternativa racional para la reprogramación de la respuesta inmune a preservar y, por otra parte, recuperar la lesión tisular en MCC[7,8].

Vacuna viva atenuada para T. cruzi

También hemos desarrollado un clon altamente atenuada de T. cruzi (CL-14) como una vacuna potencial para la enfermedad de Chagas. La CL14 ha sido derivada de la cepa CL en la década de 1980 y se mantuvo atenuada incluso después de pasajes continuos en el laboratorio *(Chiari, E., PhD Thesis, UFMG, Belo Horizonte, MG)*. El clon CL-14 es consistentemente no virulento y ambos parasitemia y parasitismo en tejido están ausentes o muy escasos, incluso en ratones recién nacidos infectados que son altamente susceptibles a la infección por T. cruzi[9]. Además, varios ratones inmunodeficientes manipulados genéticamente, que son por lo demás muy susceptibles a la infección por T. cruzi, no muestran signos de parasitemia o letalidad sobre la vacunación con clon CL-14 vivo [10]. La justificación para utilizar el clon de T. cruzi altamente atenuado es (i) la capacidad del parásito a persistir en los tejidos del huésped y por lo tanto para inducir una respuesta inmune específica de antígeno a largo plazo; (ii) la existencia de parásitos agonistas intrínsecos para los receptores tipo Toll y la consiguiente inducción de respuestas Th1 altamente polarizadas; y (iii) la replicación

del parásito en el citoplasma de la célula hospedadora, conduciendo a dirigir la presentación de antígenos a través de la ruta endógena y la consiguiente inducción de células CD8+ T específicas de antígeno 4. Es importante destacar que la vacunación con CL-14 en vivo se demostró repetidamente inductora de anticuerpos potentes, de larga duración y específicos del parásito, e inmunidad mediada de células T, que se caracteriza por altos niveles de IgG2, IFN - γ, y respuestas de células CD8+ T-, así como la protección sólida contra cepas altamente virulentas de T. cruzi[10,11].

Existen importantes cuestiones reglamentarias pertinentes para el desarrollo de un parásito T. cruzi en vivo atenuado, como una vacuna contra la enfermedad de Chagas. Una es la capacidad de distinguir la CL-14 de otros aislados de T. cruzi, en particular de la cepa parental CL. La segunda es la posibilidad de reversión de la virulencia del parásito. Con esto en mente se realizó un comparativo del genoma de CL-14 y CL-Brener, un clon virulento también derivado de la cepa CL. Nuestras análisis indican que el CL-14 y el CL-Brener son casi idénticos, tanto en el ADN genómico como en el mitocondrial. Cabe destacar que hemos constatado que los genes que codifican los diferentes miembros de una subfamilia de Transialidase, un importante factor de virulencia del T. cruzi, son truncados en el genoma de CL-14. Estos resultados fueron confirmados por genoma, transcriptoma y análisis de Western blot, y sugieren que la inversión de la virulencia CL-14 es poco probable. Por último, también fueran identificados polimorfismos de nucleótido único que nos permiten distinguir el clon de la CL-14 del clon de la CL-Brener y de la cepa CL, así como otras cepas de T. cruzi genéticamente distintas.

CONCLUSIONES

Una vacuna eficaz para la enfermedad de Chagas puede contribuir no sólo para prevenir nuevos casos, sino también para mejorar la eficacia de la quimioterapia anti-T. cruzi y para prevenir o tratar la MCC en pacientes con EC crónica. Con los años, nuestros y otros laboratorios han desarrollado vacunas que son altamente eficaces en infecciones experimentales con T. cruzi. Teniendo en cuenta la falta de medicamentos altamente eficaces y no tóxicos para la enfermedad de Chagas, en nuestra opinión, es muy adecuado iniciar los ensayos clínicos para avanzar en el desarrollo de una vacuna para la enfermedad de Chagas humana.

Reconocimiento

Agradezco la colaboración e importantes contribuciones de los miembros de mi laboratorio, así como los del Dr. Mauricio M. Rodrigues, Dra. Joseli Lanes-Vieira, Dra. Caroline Junqueira y de la Dra. Santuza R. Teixeira para los estudios aquidescritos. Maurício Rodrigues permanecerá en nuestra memoria como un gran amigo y como un experto en la materia, en la cual ha establecido las bases para el desarrollo de una vacuna recombinante eficaz para la enfermedad de Chagas.

REFERENCIAS

[1] Gutierrez, F.R., Guedes, P.M., Gazzinelli, R.T. & Silva, J.S. The role of parasite persistence in pathogenesis of Chagas heart disease. Parasite immunology 31, 673-685 (2009).

[2] Michailowsky, V., et al. Interleukin-12 enhances in vivo parasiticidal effect of benznidazole during acute experimental infection with a naturally drug-resistant strain of Trypanosoma cruzi. Antimicrob Agents Chemother 42, 2549-2556 (1998).

[3] Romanha, A.J., et al. Experimental chemotherapy against Trypanosoma cruzi infection: essential role of endogenous interferon-gamma in mediating parasitologic cure. J Infect Dis 186, 823-828 (2002).

[4] Junqueira, C., et al. The endless race between Trypanosoma cruzi and host immunity: lessons for and beyond Chagas disease. Expert Rev Mol Med 12, e29 (2010).

[5] Vasconcelos, J.R., et al. Protective immunity against trypanosoma cruzi infection in a highly susceptible mouse strain after vaccination with genes encoding the amastigote surface protein-2 and trans-sialidase. Hum Gene Ther 15, 878-886 (2004).

[6] Machado, A.V., et al. Long-term protective immunity induced against Trypanosoma cruzi infection after vaccination with recombinant adenoviruses encoding amastigote surface protein-2 and trans-sialidase. Hum Gene Ther 17, 898-908 (2006).

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

[8] Araujo, A.F., et al. Genetic vaccination against experimental infection with myotropic parasite strains of Trypanosoma cruzi. Mediators of inflammation 2014, 605023 (2014).

[9] Lima, M.T., Lenzi, H.L. & Gattass, C.R. Negative tissue parasitism in mice injected with a noninfective clone of Trypanosoma cruzi. Parasitol Res 81, 6-12 (1995).

[10] Junqueira, C., et al. Trypanosoma cruzi as an effective cancer antigen delivery vector. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 108, 19695-19700 (2011).

[11] Paiva, C.N., et al. Trypanosoma cruzi: requirements for induction and maintenance of protective immunity conferred by immunization. Exp Parasitol 102, 89-98 (2002).

CONCEPTUALIZANDO EL FUTURO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

BASADO EN LA PRESENTACIÓN DE **JOAO CARLOS PINTOS DIAS** DURANTE LA REUNIÓN ANUAL DE LA PLATAFORMA CHAGAS DE 2015

El futuro no es un hecho aislado, es una consecuencia del presente y del pasado. El futuro de la enfermedad de **Chagas** será un poco diferente a lo que actualmente conocemos, el presente nos indica que tenemos que hacer en relación a la herencia que traemos del pasado. El futuro nos presenta los protagonistas de una pelea sin fin, como **DNDi** y esta **Plataforma** por ejemplo.

Que este trabajo hermoso de tanta gente en nombre de esa gente que son los pacientes debe ser llevado al frente, a las instituciones, a los países, a la prensa. El clamor y la voz de los infectados es expresado muchas veces por la comunidad

científica. El futuro es una cuestión de personalidad, de responsabilidad en el cargo, en el rol que asumimos. El futuro de la enfermedad de **Chagas** son los jóvenes que reciben la experiencia del pasado. El futuro nos reserva una enfermedad de **Chagas** va a perder su visibilidad, que va a bajar su incidencia y un poco menos prevalencia, una enfermedad de Chagas ubicada en la población de edad más avanzada, un discusión de las co-morbilidades como infarto, hipertensión, diabetes, Parkinson, unos desafios más grande sobre la vigilancia epidemiológica, sobre lugares más desasistidos, las mujeres embarazadas, la transmisión oral, las intervenciones precoces clínicas y terapéuticas de los infectados.

Tenemos prisa para prevenir, mejorar, implementar, atender y cuidar a esos pacientes que ya estan ahi. **El ámbito del futuro es la intervención precoz**, que otorga más beneficios que la intervencion tardía, seguir perdiendo tiempo es un error. El futuro nos reserva paciencia, constancia y mucha esperanza.

CÓMO MEJORAR EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS NECESARIOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

MEDIDAS A TOMAR Y PERSPECTIVAS FUTURAS.

SALVATELLA R, IRABEDRA P

La indicación de los medicamentos de tratamiento etiológico de la **enfermedad de Chagas** *(Nifurtimox y Benznidazol)* ha transcurrido por diversos períodos históricos, que concluyeron en el desabastecimiento y aún el riesgo de cesar su elaboración. Investigaciones posteriores[1,2,3], permitieron concluir su utilidad en la infección crónica en edad pediátrica reconsiderándose su uso en la etapa crónica. Se esperan nuevas conclusiones de estudios longitudinales, y se amplía el horizonte para el uso de ambas drogas.

Actualmente, el nifurtimox es accesible por donativo del elaborador, mediado por OMS y OPS, y el benznidazol por compra pudiéndose recurrir al FE de OPS para ello.

- Situación deseable para la accesibilidad a tratamiento etiológico de Chagas
- Objetivo nacional establecido de diagnóstico y tratamiento de las personas infectadas.
- Demanda cuantificada por el país de forma correcta
- Adquisición pública de las drogas por parte del estado para la población atendida por el Subsector Público.
- Disponibilidad de las drogas en el mercado para la adquisición regular y suficiente para el Subsector privado.
- Registro, ingreso a la lista de medicamentos escenciales y al "vademécum nacional" de ambas drogas en todos los países endémicos.
- Producción de ambas drogas por múltiples elaboradores.
- Se destaca el rol del Sistema Nacional de Salud junto a los Programas Nacionales de Chagas como colaboradores.

Desde las Iniciativas Subregionales se expresa que todo paciente infectado por **Trypanosoma cruzi** puede beneficiarse del tratamiento etiológico de Chagas correctamente indicado, administrado y supervisado. Se debe tratar todo niño y/o adolescente infectado. El tratamiento etiológico de Chagas en el adulto debe ser indicado por su médico tratante, toda vez que el diagnóstico esté confirmado, estén garantizadas las condiciones para administrarlo adecuadamente y no existan contraindicaciones para el mismo.[4,5,6]

Existe necesidad de diseminar conocimiento práctico sobre enfermedad de Chagas al personal de salud de todos los niveles de atención.

[1] Sosa Estani, S., Segura, E.L., Porcel, B.M., Ruíz, A.M., Velázquez, E.,Yampotis, C. Chemotherapy with benznidazol in children in undeterminated phase of Chagas disease. Am. J. Trop. Med. Hyg. 59: 526-529, 1998.

[2] de Andrade AL1, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, de Andrade SS, de Andrade JG, Martelli CM. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early Trypanosoma cruzi infection. Lancet. 1996 Nov 23;348(9039):1407-13.

[3] OPS/OMS. Tratamiento etiológico de la Enfermedad de Chagas. Conclusiones de una Consulta Técnica. Fundación Oswaldo Cruz, Río de Janeiro, Brasil. 23-25 de abril de 1998. OPS/HCP/HCT/140/99.

[4] OPS: IX Reunión de la Comisión Intergubernamental (CI) de la Iniciativa Andina de Control de la Transmisión Vectorial y Transfusional de la Enfermedad de Chagas (IPA). Ed.OPS, HSD/CD/CH/002.11, Lima, 2011.

[5] OPS: XII Reunión de la Comisión Intergubernamental de la Iniciativa de los Países de Centraoméricа (IPCA) para la Interrupción de la Transmisión Vectorial, Transfusional y Atención Médica de la Enfermedad de Chagas. Ed.OPS, OPS/HSD/CD/004.10, San Salvador , 2010.

[6] OPS: XVII Reunión de la Comisión Intergubernamental (CI) de la Iniacitiva Subregional Cono Sur de Eliminación de T.infestans y la Interrupción de la Transmisión Transfusional de la Tripanosomiasis Americana. Ed.OPS, OPS/HSD/CD/CH/03.11, Santiago de Chile, 2010.

TARGET PRODUCT PROFILE. TRATAMIENTO / MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y MONITOREO DE RESPUESTA TERAPÉUTICA PARA USO EN SITIO DE ATENCIÓN.

SERGIO SOSA ESTANI

	ACEPTABLE	IDEAL
Población objetivo	Crónico y Crónico Indeterminado	Crónico, Crónico Indeterminado y Agudo (Reactivaciones)
Distribución geográfica	Todas las áreas	Todas las áreas
Eficacia clínica	No inferior a la dosis estándar de benznidazol en todas las regiones endémicas (parasitológico)	Superioridad a la dosis estándar de benznidazol en diferentes fases de la enfermedad (aguda y crónica) (parasitológicos)
Seguridad	Superioridad de benznidazol* 3 CE más 2 LE estándar o ECG durante el tratamiento	Superioridad de benznidazol* en la frecuencia de las interrupciones del tratamiento definitivo para la indicación médica (clínica y de laboratorio) **
Contraindicaciones	Embarazo	Ninguna
Precauciones	No genotoxicidad**; Sin potencial proarrítmico	No genotoxicidad; No teratogenicidad; Sin potencial proarrítmico
Interacciones	Sin interacción clínicamente significativa con medicamentos antihipertensivos, antiarrítmicos ni anticoagulantes	Sin interacción clínicamente significativa
Presentación	Oral / parenteral (corto POC) *** Adaptado a la edad	Oral Adaptado a la edad
Estabilidad	3 años, zona climática IV	5 años, zona climática IV
Régimen de dosificación	Oral - cualquier duración Parenterales - < 7 días	< 30 días
Costo	El más bajo posible	Tratamientos actuales

** Según la recomendación de la OMS;*
*** Sin genotoxicidad es una condición sólo para nuevas entidades químicas;*
**** Necesidad de tratamiento parenteral de enfermedad grave*

INTERACCIÓN DEL HUÉSPED-PARÁSITO

BASADO EN LA PRESENTACIÓN DE **JOAQUÍN GASCÓN** DURANTE LA REUNIÓN ANUAL DE LA PLATAFORMA CHAGAS DE 2015

Hay muchas cosas ya conocidas sobre la enfermedad de Chagas. En el ser humano se presentan dos fases principales del parásito, una es la de **Amastigote** que es la forma replicativa, intracelular no móvil y la **Tripomastigote** que es la forma que encontramos en el tracto digestivo del vector, que es una forma no replicativa, extra celular y no móvil. Cuando nosotros observamos la parasitemia en las personas potencialmente infectadas, lo que vemos es precisamente el tripomastigote, el único problema es que en las formas crónicas los tropomastigotes tienen baja intensidad parasitaria y presencia intermitente.

¿Qué produce el T cruzi a nível de los tejidos más afectados? A nível cardíaco lo que produce es una miocardiopatia fibrosante con lesiones inflamatorias luego de la ruptura de las células infectadas lo que conduce al cabo de muchos años a los trastornos con traducción clínica miocardiopatía dilatada, trastornos eléctricos, tromboembolismos por aparición de aneurismas, etc. A nivel de la forma digestiva, además de las lesiones inflamatórias, hay una pérdida de neuronas intestinales y a lo largo de muchos años de actuación del T cruzi se producen megaesófago, megacolón y otras megavisceras. Profundizando en aspectos mas micro de la patogénesis de la interacción entre el huésped y el parásito, hay daño celular por que los amastigotes anidan dentro la célula, la rompen liberando los tripomastigotes. Estos tripomastigotes invaden otras células ya sean vecinas o alejadas del nido primario. Esta ruptura celular produce una respuesta inmunitaria que va en contra de los antígenos del parásito en un intento de controlar la parasitemia.

Si esta respuesta no fuera eficaz en poco tiempo la parasitemia sería tan alta que seria imposible mantener con vida al hospedero. Por lo tanto hay un control de la parasitemia con una respuesta inmunitaria y los miocardiocitos se dañan por diversos mecanismos: accion directa del T cruzi, exposición a la respuesta inmunitaria específica y no específica que también puede dañar al miocardiocito y luego hay lesiones en los microvasos que producen isquemia e inflamación.

Se pueden ver mecanismos de acción del T cruzi, desconociendo si emite toxinas. Hay activaciones de receptores a bradiquinina B2 que producen vasodilatación y producción de moléculas bioactivas como tromboxano y prostaglandinas que tienen efectos de constriccion vascular, agregacion plaquetaria en la musculatura lisa y luego el estres oxidativo a nível mitocondrial que es el que regula metabolismos básicos celulares. Por lo tanto, la presencia del parasito en los tejidos es um foco de patogenia de lesiones a nível celular. En el esquema publicado por Iguchi se explica como el T cruzi explica este tipo de lesiones. Lo importante de todo esto:

- La persistencia del parásito en el tejido del huésped es lo que determina la patogenia en la enfermedad de Chagas, si no hay parásito todo esto no ocurre.

¿Si hay una respuesta inmunolóogica por que no se elimina el parasito? Por que el T cruzi se defiende y ha desarrollado una estratégia para sobrevivir en el huésped. Por un lado la evasión inmunitaria, y ademas sabemos que el parásito genera un tromboxano A2 de origen parasitario, distinto al del origen plaquetario del huesped que produce otro tipo de daño. Datos en el modelo animal sugieren que el tejido adiposo funciona como reservorio del T cruzi donde estaría protegido de la reacción inmunitaria y donde obtiene nutrientes necesarios que permiten mantener un ciclo algo distinto al que tiene en otras células del mismo hospedero. El parásito emite factores reparadores (de la interacción hospedero-parásito) que contribuyen a minimizar toda la información que produce daño tisular y la evidencia clínica para lograr mantener una relacion de tipo simbionte.Por lo tanto es un parásito que ha estado en contacto con los vertebrados desde hace tiempo y ha desarrollado una serie de mecanismos para asegurar la sobrevida del huésped. El T cruzi no es un parásito, sino "varios parásitos", con distintos tipos de cepas y virulencia. Como pasa con otros parásitos, cuando una persona se infecta posiblemente convive con varias cepas cada una con sus características. La enfermedad de Chagas es compleja, con multiplicidad de cepas, que afectan multiples tejidos y es significativo a la hora de tratar los pacientes. No sabemos si los medicamentos que habitualmente utilizamos tienen la misma penetración en todos los tejidos.

¿Qué pasa con el Benzinidazol en los adipositos, o en las células endoteliales? Sabemos por estudios recientes que el T cruzi que esta en la fase sanguínea se elimina completamente pero los que estan en los tejidos no. Esto tiene repercusiones en el tratamiento. Por otra parte, los ciclos del T cruzi no tienen sincronismo, hay asincronimo, cada parásito se reproduce de manera autónoma. Tratar el T cruzi no es tan fácil como tratar otras enfermedades. Otra diferencia de la enfermedad de Chagas con otras enfermedades parasitarias, es el daño cardíaco irreversible con fibrosis, a pesar del tratamiento, la fibrosis persiste. Por lo tanto la evaluación clínica como parametro de eficacia terapeutica es imposible.

Los objetivos del tratamiento son varios: Erradicar el parásito aunque no siempre es posible, bajar la parasitemia para frenar el avance de enfermedad, y en mujeres en edad fértil es diminuir la transmisión vertical.

¿Cómo sabemos si hemos erradicado el parásito? Por la clínica y las lesiones que produce no es posible. Entre los biomarcadores podemos mencionar serología convencional, los anticuerpos líticos y la PCR que estamos usando en los últimos estúdios y sabemos que funcionan pero tienen sus limites. La línea de investigación en Biomarcadores de eficacia terapéutica es clave no sólo para la clínica y la atención de los pacientes sino también para la investigación de nuevos tratamientos y vacunas. El año pasado se determino el TPP del Biomarcador ideal, concluyendo que se necesita que mostraran el tiempo de respuesta y com sensibilidad y especificidad muy alta. El camino de los Biomarcadores es un camino interesante pero lleno de dificultades.

MODELOS DE IMÁGENES SENSORIALES DE BIOLUMINISCENCIA

PARA EVALUAR LA EFICACIA DEL FÁRMACO CONTRA LA INFECCIÓN POR TRYPANOSOMA CRUZI

AMANDA FORTES

La enfermedad de Chagas (EC) es un importante problema de salud pública en América Latina y es cada vez más frecuente en otras regiones, como resultado de la migración. El agente causante, **Trypanosoma cruzi**, se transmite a los seres humanos principalmente por triatominos hematófagos, aunque otras rutas incluyen la comida y la bebida contaminados, la transfusión de sangre y la transmisión congénita. Después de la infección, los pacientes progresan a la etapa aguda de la enfermedad, donde los parásitos son fácilmente detectables en el torrente sanguíneo. Dentro de 3 - 6 semanas, la parasitemia es controlada por el sistema inmune adaptativo, que no alcanza a eliminar completamente el parasito. La infección crónica resultante perdura o largo de la vida y es generalmente asintomática, pero conduce al desarrollo de una miocardiopatía en 20-30% de los casos, frecuentemente décadas después de la infección inicial.

Actualmente sólo existen dos medicamentos para el tratamiento de la EC: Benznidazol (BZ) y Nifurtimox. Como la duración terapéutica es larga y ambos fármacos presentan toxicidad, los fracasos del tratamiento son frecuentemente reportados. Ambos compuestos también comparten el mismo mecanismo de activación que ofrece potencial para la resistencia cruzada. Además, su eficacia en la prevención o el alivio de patología de la enfermedad crónica queda por ser demostrada de manera concluyente. Nuevos fármacos para el tratamiento de la EC son un importante objetivo de investigación.

Hemos desarrollado un **sistema de imágenes de bioluminiscencia de alta sensibilidad** basado en la cepa CL Brener del T. cruzi para expresar una nueva luciferasa que emite luz de color rojo anaranjado de penetración del tejido. Esto permitió la evaluación en serie a largo plazo de la cargas de parásitos en ratones individuales con un límite de detección in vivo de entre 100-1000 parásitos. La distribución parasitaria es altamente focal y dinámica espacio-temporalmente durante las infecciones crónicas en el modelo BALB/c (Figura 1).

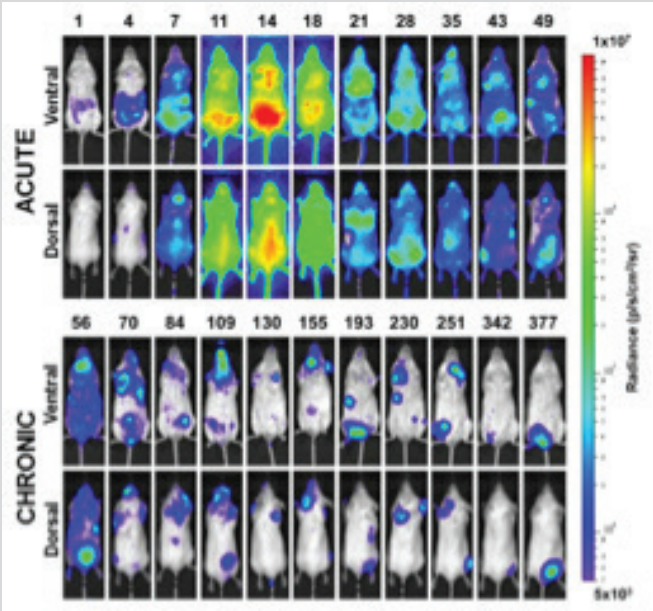

Figura 1. Visualizando la infección aguda y crónica por Trypanosoma cruzi: imágenes ventral y dorsal del mismo BALB/c ratón individual en el transcurso de más de un año. Nótese el pico de parasitemia en el día 14. Así que las infecciones entran en fase crónica, la carga de parasitaria se reduce enormemente, aunque se pueden detectar focos altamente dinámicos que fluctúan de una manera espaciotemporalmente dinámica. Mapas de calor están en escalas log10 e indican la intensidad de la bioluminiscencia de baja (azul) a alto (rojo).

En la última etapa de la infección, el tracto gastrointestinal era el único sitio donde se observó consistentemente infección por T. cruzi, específicamente en el colon y el estómago.

Este sistema de imagen de alta sensibilidad, combinado con la inmunosupresión, puede ser utilizado como una herramienta para evaluar la eficacia del fármaco en las infecciones agudas y crónicas del T. cruzi. Además, el enfoque requiere muchos menos animales de experimentación que los métodos tradicionales *(Lewis, MD et al., 2014).*

La capacidad del BZ para curar las infecciones de T. cruzi en fase aguda está bien establecida, pero una decisión clara entre tratar o no tratar a los pacientes en la fase crónica de la infección sigue siendo fuente de debate. Con objeto de evaluar la eficacia del BZ en contra de la fase crónica de la infección por T. cruzi, se utilizó un protocolo de tratamiento corto para probar la capacidad curativa.

Los ratones infectados con 1000 T. cruzi bioluminiscentes se trataron con BZ (100 mg/Kg) durante 5 días en la fase crónica de la infección y se evaluaron mediante formación de imágenes in vivo, ex vivo e inmunosupresión inducida por ciclofosfamida, que se usó para mejorar la detección de recaída parasitaria (Figura 2). Los datos revelaron una tasa de curación de 100%. Esta longitud reducida de tratamiento podría indicar que un régimen prolongado podría no ser necesario para curar las infecciones crónicas de T. cruzi.

Esto reduciría considerablemente los efectos secundarios que se observan durante un largo curso de tratamiento *(Francisco AF et al., 2015).*

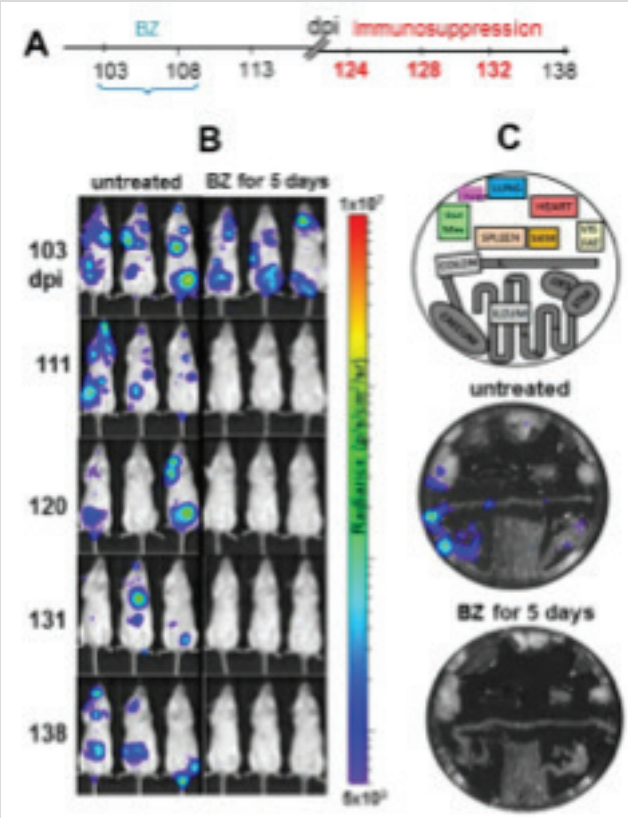

Figura 2. Evaluación de la capacidad del BZ para curar ratones crónicamente infectados con Trypanosoma cruzi mediante un régimen de tratamiento de 5 días. (A) Esquema del protocolo experimental. 103 días después de la infección (dpi), los ratones fueron tratados con BZ (diario por vía oral, 100 mg/kg) durante 5 días. Como se indica en rojo, los ratones fueron posteriormente inmunosuprimidos con 3 dosis intraperitoneales de ciclofosfamida (200 mg / kg). (B) Imágenes ventrales de 3 ratones representativos (no tratados y tratados con BZ durante 5 días) tomadas en diferentes dpi. (C) Representante de imágenes ex vivo a 140 dpi de órganos de ratón que se muestran de acuerdo con el esquema. Mapas de calor están en escalas log10 e indican la intensidad de la bioluminiscencia de baja (azul) a alto (rojo).

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE TRATAMIENTO CON REGÍMENES DE BENZINIDAZOL ADMINISTRADO DE FORMA INTERMITENTE

BASADO EN LA PRESENTACIÓN DE **ROBERTO VIOTTI** DURANTE LA REUNIÓN ANUAL DE LA PLATAFORMA CHAGAS DE 2015

El **Benzinidazol** ha sido revalorizado a la luz de los resultados de ensayos clínicos que utilizaron el Benzinidazol como rama comparativa de nuevas drogas. Aún debe ser encontrado el esquema terapéutico ideal de de Benzinidazol, sobretodo considerando el balance entre eficácia y seguridad. En la actualidad existen dos esquemas que se consideran clásicos: 5 mg/Kg/día por 30 y por 60 días y se estan realizando estudios con distintas dosis y combinaciones.

Un estúdio experimental en modelo de ratón con inmunosupresión para confirmar cura demostró en forma comparativa la efectividad de la administracion intermitente respecto a la administracion de Benzinidazol clásica en estos modelos experimentales. El porcentaje de cura con el tratamiento intermitente cada 5 días durante 60 días fue cercano al 100% Por otra parte, en el Hospital Eva Perón, se constató que la administracion de Benzinidazol durante una mediana de 10 días en 81 pacientes que suspendieron el tratamiento por dermatitis moderada a severa, llevo a la negativización de la serología al 20% luego de 9 años promedio de seguimiento de esos pacientes.

El efecto antiparasitario no es necesariamente el mismo efecto que en enfermedades bacterianas con el uso de antibióticos. El T cruzi in vitro penetra en las células, se reproduce y transforma en la forma metacíclica infectante rompiendo la membrana celular en aproximadamente 5 días , reiniciando el proceso de invasión a otras células, por vecindad o por vía circulatoria (Parasitemia). Las drogas antimicrobianas pueden actuar de dos maneras: concentraciones continuas alcanzadas y administracion diária o efecto rápido producido por concentraciones máximas y administracion intermitente (efecto concentración - dependiente) lo que produce la lisis de organismos sin necesidad de alcanzar una concentracion sostenida

Con estos fundamentos, se diseño un estudio piloto multicentrico en el que participan el Hospital Eva Perón, el INGEBI, el Instituto Fatala Chaben, y la Fundación Mundo Sano. El estúdio se definió como **Prueba de Resultados de**

un Nuevo Esquema de Administracion del Benzinidazol en pacientes adultos con Chagas Crónica administrando a los pacientes um nuevo esquema de Benzinidazol em dosis de 5mg/kg/día, 2 veces al día, cada 5 días, por 60 días lo cual representa un total de 12 administraciones de Benzinidazol. Los criterios de evaluación utilizados fueron dos: la evaluacion qPCR pre-tratamiento y una semana al finalizar el tratamiento, la severidad de efectos adversos y la tasa de suspensión del Benzinidazol. Se incluyeron 20 pacientes adultos com enfermedad de Chagas crónica, del grupo 0 (75%), 1 (20%) y 2 (5%, con cardiopatia avanzada). El promedio de edad es de 43 años, 55 % de sexo feminino. Se excluyeron pacientes que recibieron tratamiento antiparasitário prévio, embarazadas y enfermedad renal o hepática o enfermedades sistémicas significativas.

En cuanto a las mediciones de qPCR se realizaron en dos laboratórios, el instituto Fatala Chaben y en el INGEBI, utilizandose dos técnicas, la kDNAqPCR y SatDNAqPCR. Las muestras se compararon la muestra basal com la de la semana post-tratamiento, por duplicado con ciego entre los dos laboratorias y en cuanto al momento en que fueron tomadas las muestras. Los resultados de la qPCR fueron classificados como DNA de T cruzi detectable no cuantificable y DNA de T cruzi detectable y cuantificable. Los limites de cuantificacion son los establecidos en el consenso internacional publicado, de 0.90 par eq/ml para la kDNAqPCR y 1,53 par eq/ml SatDNAqPCR.

RESULTADOS

Un total de 17 pacientes completó la medicion de PCR (muestra de fin de tratamiento) y todos completaron el seguimiento de efectos adversos. Aproximadamente la mitad de los pacientes que resultaron positivos en el basal fueron detectables pero no cuantificables) Solo un paciente fue NO detectable en el basal y fue detectable al final del tratamiento, esto fue estadisticamente significativo. Resumiendo, 65% de los pacientes presentaban DNA de T cruzi en el basal, es decir prévio al tratamiento. Solo el 6% (1 paciente) mostro fracaso del tratamiento, presentando DNA de T cruzi detectable, no cuantificable. La correlación de los resultados de las qPCR entre los dos laboratórios (realizadas con doble ciego sobre el otro resultado y sobre el momento del muestreo) fue muy buena: R=0,86, p <0,001 para kDNAqPCR y R=0,94, p<0,001 para SatDNAqPCR.

Algo notable fue la presencia de presencia de efectos adversos en 10 de los 20 pacientes (50%), cifras similares a las presentadas en pacientes a quienes se administra el tratamiento de la forma clássica. De estos, el 80% presento reacciones leves y el 20% moderadas. Solo 1 paciente (5%) debió suspender el tratamiento por indicación médica (no por sintomas). El 35% presentó dermatites, todas leves y el 20% intolerância digestiva de los cuales la mitad elevó los niveles de enzimas hepáticas.

CONCLUSIONES

Si bien la muestra es pequeña, los efectos adversos seversos y las suspensiones del tratamiento fueron bajos com el esquema intermitente. La tasa de fracasso terapeutico medida por PCR fue muy baja em el corto plazo. Los efectos adversos no parecen depender de las dosis acumulativas de Benzinidazol y por supuesto, se necesitarán estúdios com seguimentos mas largos para evaluar la efcacia del esquema intermitente sobre las parasitemias.

ESTUDIO DE FASE CON FEXINIDAZOLE PARA TRATAMIENTO DE ADULTOS CON EC CRÓNICA INTERMINADA

BASADO EN LA PRESENTACIÓN DE **FAUSTINO TORRICO** DURANTE LA REUNIÓN ANUAL DE LA PLATAFORMA CHAGAS DE 2015

El estudio de Fexinidazol para enfermedad de Chagas se llevo a cabo mediante un convenio entre CEADES / ISGlobal, las Plataformas de Atención de Pacientes Adultos con Enfermedad de Chagas de Cochabamba y Tarija y **DNDi**. Ademas, para la realización de PCR participaron la Universidad Mayor de San Simon de Cochabamba, Universidad Autónoma Juan Misael Saracho de Tarija

El **Fexinidazol**, un 5-Nitroimidazol no genotóxico, demostró muy buena eficacia en modelos in vivo de ratones en fases aguda y crónica de la enfermedad y ha sido bien tolerado en humanos (Fase I).

Existen datos disponibles de estudios preclínicos (estudios de toxicidad de 28 días, farmacología de seguridad, datos de toxicología de 90 días de Hoechst) y actualmente hay estudios clínicos (FaseII/III) para HAT y Leish.

El Fexinidadol es disponible en comprimidos y fue sometido positivamente a los procesos de revisión de seguridad cardiaca y general (enero 2013), estudios de PK adicionales y modelización (mayo 2013) y la reunión de candidatos clínicos (junio 2013).

Para este estudio se definió un protocolo que incluiría a siete grupos de 20 pacientes cada uno, es decir 140 en total. A los tres primeros grupos se administró Fexinidazol 1200 mg / día en regímenes diferenciados de 2, 4 y 8 semanas.

Los otros tres grupos recibieron Fexinidazol 1800 mg / día en el mismo régimen de 2, 4 y 8 semanas. El último fue el grupo placebo. Se realizó un control de PCR a lo largo del estudio y 4 meses adicionales de seguimiento que incluyeron una nueva PCR.

El estudio se inició en junio del 2014, y se decidió una interrupción temporal del reclutamiento en octubre del 2014 y una interrupción final en diciembre del mismo año.

Hasta el momento de la interrupción se firmaron 180 consentimientos informados y 47 pacientes fueron ramdomizados e ingresaron al estudio. La visita del último paciente fue en abril del 2015.

Se realizó el análisis interino desde el día 64 y evaluación del desfecho primario del estudio a los 6 meses. Con base en los resultados, se decidió enmendar el protocolo para dar alargar el tiempo de seguimiento del estudio a fin de evaluar la respuesta sostenida a 12 meses y considerar nuevos regímenes de tratamiento dosis y duración.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIFURTIMOX PARA EL TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN FASE LATENTE EN ESCOLARES 2009-2012

BASADO EN LA PRESENTACIÓN DE **HECTOR FREILIJ** DURANTE LA REUNIÓN ANUAL DE LA PLATAFORMA CHAGAS DE 2015

Existen 26 especies del vector reconocidas en Colombia, estimándose que el 5% de la población (alrededor de 500.000 individuos) está infectada y cerca del 20% se encuentra en riesgo.

Hay pocos estudios realizados con **Nifurtimox** en Colombia como por ejemplo el de la Dra. Paola Luna en Santander (2009) que fue de utilidad para conocer la sensibilidad del Nifurtimox sobre T.cruzi en un modelo experimental en el que se estudiaron T.cruzi pertenecientes a TCI y TC II obtenidos de vectores y seres humanos habitantes de la zona.

Comprobándose que el Miltefosine resultó ser mas parasiticida con los parásitos intracelulares que con los extracelulares. Además, resultó ser mas parasiticida que el Nifurtimox y el Benzinidazol

El estudio actual presentado fue realizado por la Universidad de Los Andes, Instituto Nacional de Salud, Secretaría de Salud de Casenare, Colciencias, Fundación Abood Shaio y Servin Salud teniendo como objetivo principal evaluar la eficacia y seguridad de Nifurtimox (Lampit®) como tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en escolares de Casanare.

Otros objetivos específicos fueron la caracterización de un grupo de escolares, tamizaje y confirmación de casos; la descripción clínica de la enfermedad de Chagas en escolares mediante una evaluación clínica completa, antes de iniciar el tratamiento; la evaluación de la eficacia del Nifurtimox en escolares y de la frecuencia de aparición de eventos adversos asociados al Nifurtimox y determinar las necesidades de atención de estos eventos.

El estudio permitió además generar recomendaciones para el tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Chagas en escolares en Colombia.

El estudio fue aprobado por el comité de Etica del Instituto Nacional de Salud y de la Universidad de Los Andes.

Las casas de los niños estudiados fueron rociadas previa y durante el tratamiento y contó de 3 Fases:

FASE I. Tamizaje

FASE II. Tratamiento con controles d0, d20, d40 y d60.

FASE III. Seguimiento post-tratamiento 6m, 12m, 18m, 24m

Los técnicas utilizadas para evaluar el trabajo fueron ELISA con 2 cepas colombianas TcI; IFAT con 2 cepas colombianas TcI; IHAT para los sueros divergentes; qPCR con primers TcI DNA satelital (2,5 ml). La calibración se realizó con una cepa colombiana TcI (Dm7) y Hemocultivos sembrados en medio bifásico.

La población del estudio fue de 62 pacientes de los cuales el 63% era de sexo femenino y el 37% masculino provenientes de las poblaciones de Nunchia y Yopal. Los criterios de inclusión fueron: escolares entre 4 y 19 años de edad. Una niña fue excluida por tener un test de embarazo positivo asi como los niños que habían sido tratados previamente para esta enfermedad o con trastornos renales, hepáticos y psiquiátricos. A los pacientes se le realizó el examen físico, electrocardiograma (ECG), Hemograma, Transaminasas (ALAT y ASAT), Nitrógeno uréico (BUN), Creatinina, analisis de orina y prueba complementarias tales como PCR, Hemocultivo.

El ECG se realizó en 59 de los 62 pacientes , encontrándose alguna alteración en el 11,8%: desviación del QRS a la izquierda, menos de 30 grados, bloqueo de rama derecha, bloqueo incompleto de rama derecha, necrosis anteroseptal con ECO normal. En los exámenes de laboratorio, discreta anemia en un grupo de niños.

La administración del Nifurtimox fue en tres dosis diarias dependiendo del peso y si se trataba o no de transmisión congénita con una duración de 60 días. Todos los pacientes completaron el tratamiento y en el 94% se logro un seguimiento de 6 meses, y em el 79% de 30 meses. Se confirmó la seronegativización para ambos test siendo del 12,5% a los 12 meses y del 42% a 30 meses y la qPCR Pretratamiento fue del 88,4% y a los 30 meses de 12,1%.

El control de los efectos adversos de todos los niños fueron realizado por el mismo profesional bajo el mismo protocolo que consistía en una llamada telefónica a los 7 días del inicio del tratamiento y visita a los 20, 40 y 60 días del tratamiento donde se efectuaba el examen clínico, extracción de sangre para exámenes bioquímicos (siempre en el mismo laboratorio) y específicos para Chagas. Los efectos adversos encontrados por el medico se destacan la hiporexia y pérdida de peso, cefalea, dolor abdominal, astenia, insomnio y alteración del ánimo, aumento de transaminasas. Tres pacientes debieron discontinuar sólo tres días el tratamiento.

Las posibilidades de Fracaso Terapeutico pueden ser debidas a Reinfección, Persistencia del DNA parasitario, manteniendo el interrogante sobre cuanto tiempo dura el DNA en la sangre, Cepa resistente al Nifurtimox, corto plazo de seguimiento.

EJECUCIÓN DE PROYECTOS PILOTO LOCALES EN ÁREAS ALTAMENTE ENDÉMICAS PARA AMPLIAR EL ACCESO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

BASADO EN LA PRESENTACIÓN DE **ANDREA MARCHIOL Y CAROLINA BATISTA** DURANTE LA REUNIÓN ANUAL DE LA PLATAFORMA CHAGAS DE 2015

La enfermedad de **Chagas**, causada por el **Trypanosoma cruzi**, es endémica en 21 países de la América Latina. Según la OMS, aproximadamente 5.7 millones de personas están infectadas en el mundo, 30% de las cuales van desarrollar alguna condición cardiaca. Se estima que la enfermedad de **Chagas** es causante de más 10,000 muertes cada año.

Aúnque la transmisión vectorial y transfusional en América Latina se ha reducido, es necesario brindar mayor atención al diagnóstico y tratamiento, estimados actualmente inferiores al 1% del total de los pacientes infectados. Así, la **Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi)** propone implementar proyectos pilotos en áreas altamente endémicas con el fin de ampliar el acceso al diagnóstico y tratamiento para enfermedad de **Chagas**.

El objetivo de estos proyectos de implementación es el de contribuir a la definición de modelos de atención específicos para esos contextos, en países con diversos perfiles epidemiológicos, incolucrando a especialistas y comunidades locales.

De acuerdo a los datos de morbilidad y mortalidad junto con las políticas de salud se definen intervenciones en Brasil, el Gran Chaco, Colombia, México y los EE.UU. Asociada con la **Coalición Global de Chagas**, los Ministerios de Salud, las instituciones académicas, organizaciones internacionales y otras partes interesadas, la **DNDi** ha comenzado en 2015 el desarrollo de proyectos de salud de colaboración específicos con la aplicación de las herramientas actualmente disponibles, donde se busca el establecer procesos de diagnóstico y tratamiento asi como una propuesta de un sistema de referencia. Se involucra a las comunidades locales a través de un programa de educación sanitaria para movilizar el apoyo social. Colombia fue escogida como primer país piloto debido a su voluntad política y liderazgo en cuestiones de salud.

En este proyecto, la estrategia de **DNDi** es proporcionar apoyo técnico y operativo al país con el fin de poner en práctica un modelo integral que garantice el acceso a la I+D a la enfermedad de **Chagas** de una manera sostenible. Actuando como una catalizadora para fortalecer las capacidades locales existentes y el intercambio de conocimientos, **DNDi** pretende implementar modelos exitosos de I+D con alianzas e interacciones sinérgicas.

En base a estas evidencias y mediante la formación de grupos de trabajo la **DNDi** está movilizando activamente a otros países endémicos a desarrollar consensos regionales que promuevan el acceso al diagnóstico y tratamiento para las poblaciones desatendidas.

Un gran esfuerzo fue orientado a la descentralización y simplificación de los procesos a nivel de atención primaria de salud con un enfoque en la investigación operacional.

Las comunidades endémicas y las asociaciones de pacientes se movilizan para exigir la regulación gubernamental apropiada, la promoción de la salud y el registro de medicamentos. Hay un esfuerzo para actualizar profesionales de la salud sobre las nuevas recomendaciones para el tratamiento y también para promover publicaciones científicas con el fin de ampliar el acceso.

A través de la investigación operativa, **DNDi** espera para apoyar los cambios en las políticas nacionales de salud que conducen a una mejor asistencia sanitaria y el acceso a los medicamentos para la enfermedad de Chagas.

Así, **DNDi** comenzó sus acciones en Colombia en el primer trimestre de 2015.

El país ha sido una prioridad para el desarrollo del pilar de acceso incluido en el nuevo business plan de la organización, con resultados positivos y un compromiso inicial: junto con el Ministerio de Salud y las organizaciones locales, **DNDi** llevó a cabo un seminario en abril de 2015, donde se establecieron claras recomendaciones.

Una ruta de atención y un proyecto piloto dirigido por el sistema de salud de Colombia y con el apoyo de la **DNDi** fueran acordados; los cambios que tienen como objetivo simplificar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos para la enfermedad de Chagas en el país.

En el contexto de las nuevas estrategias para ser aplicadas por las autoridades de Colombia, este proyecto contribuye al desarrollo de un plan de trabajo para la atención en **Chagas**, considerada como una enfermedad prioritaria por el gobierno, en el cual se apoyó la validación de pruebas de diagnóstico comercial.

Finalmente, a pesar del aumento de la evidencia sobre la eficacia de los fármacos, el consenso sobre el tratamiento de la enfermedad de **Chagas** no ha sido alcanzado en otros países endémicos.

DNDi y los stakeholders locales trabajarán juntos para demostrar la viabilidad de ampliar el acceso al diagnóstico y tratamiento de **Chagas** en esas áreas, evaluando qué modelos están adaptados a cada contexto con el fin de replicarlos en otras regiones similares y mejorar el acceso global. Las estrategias deben ser desarrolladas con la participación y el aporte de todos los involucrados, especialmente las poblaciones afectadas.

TALLERES DE LA REUNIÓN ANUAL DE LA PLATAFORMA CHAGAS 2015

MARIANA SANMARTINO, ANDREA RODRÍGUEZ, CAROLINA CARRILLO Y EUGENIA BÓVEDA

En el marco de la Reunión Anual de la Plataforma se realizarón dos talleres que van más allá del tradicional enfoque de la Investigación y Desarrollo:

- **Educación, Comunicación: aportes para fortalecer la prevención y el cuidado frente al Chagas.**
- **(Re)Pensar la problemática del Chagas desde una propuesta caleidoscópica**

El objetivo que se esperaba alcanzar con esta arriesgada propuesta era el de explorar nuevas perspectivas para el abordaje de la enfermedad de **Chagas** a través de la difusión de experiencias exitosas en temas de información, educación y comunicación. Ambos talleres tuvieron una muy buena recepción por parte de los mas de 50 participantes en cada uno de ellos, lo que se tradujo en una activa participación de los asistentes. Dentro de estos ejes temáticos, se preve para la reunión del próximo año, dar continuidad a estos ejes temáticos incluyendo los aspectos relacionados al **fortalecimiento de la enseñanza de la enfermedad de chagas en las ciencias de la salud.**

TALLER 1: EDUCACIÓN, COMUNICACIÓN: APORTES PARA FORTALECER LA PREVENCIÓN Y EL CUIDADO FRENTE AL CHAGAS

Conclusiones del Taller:

- Incluir dentro de la Plataforma un espacio de I&D para las estrategias IEC.
- Generar protocolos de validación de los diferentes materiales y estrategias comunicacionales.
- Desarrollar indicadores para evaluar el impacto de las estrategias IEC en diferentes contextos.
- Incluir en la agenda de actividades de la Plataforma espacios de discusión, producción e intercambio de experiencias IEC con participación con los distintos actores involucrados en la problemática (personas afectadas, investigadores, programas, técnicos).
- Promover la creación de un espacio para el relevamiento y sistematización de herramientas y estrategias IEC existentes en los diferentes países.
- Publicitar las legislaciones de **Chagas** vigentes.

TALLER 2: (RE)PENSAR LA PROBLEMÁTICA DEL CHAGAS DESDE UNA PROPUESTA CALEIDOSCÓPICA

Resultados del Taller:

¿Qué tenemos que hacer para mejorar el acceso? El taller ofreció un espacio para ver la problemática del **Chagas** desde una mirada integral, mediante una atractiva dinámica basada en la construcción de una "mirada caleidoscópica" permitió observar la enfermedad de **Chagas** desde distintos puntos de vista, facilitando la construcción de una imagen más compleja sobre el tema. La observación se desarrolló sobre cuatro dimensiones:

- Biomédica
- Epidemiológica
- Socio-cultural
- Politico- económica

Estas cuatro dimensiones nos dan una imagen compleja. Los participantes, con una activa participación, construyen una definición de la enfermedad de **Chagas** a partir de roles desarrollado en grupos asumiendo el papel del empleador, vector, paciente y familiares, docente y periodista.

VISIÓN EGOÍSTA: Yo soy el empleador, mi nombre es "muchos" y el afectado es "nadie". Yo quiero lucro para mi empresa, mano de obra barata y no tener cargas sociales; tampoco quiero reemplazo de funciones. Porque… en definitiva… hay que seguir y una sola persona no puede condicionar el sistema. - Esto se llama lucro personal - *(Hasta aquí hablamos de la unanimidad de empleadores).* **Pero… hay en todo caleidoscopio, una piedrita de esperanza.**

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: Jorge Pedro Martin, Isabela Ribeiro, Carolina Batista
Organizador: Jorge Pedro Martin y Marina Certo
Producción: Julia Alapenha y Marcela Dobarro
Diseño Gráfico: Tomate Diseño
Créditos de las Fotos: Fábio Nascimento (DNDi), João Roberto Ripper (DNDi), Marcela Dobarro (DNDi), Jorge Martin (DNDi) y contribuciones de los autores