

Informativo

Plataforma de Investigación
Clínica en Enfermedad de Chagas

Nº 10

Río de Janeiro | Agosto/2020



NUEVOS CAMINOS PARA LA ELIMINACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN MEDIO DE LA COVID-19

La Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas trabaja desde 2009 para superar los desafíos de investigación y desarrollo relacionados con una enfermedad silenciosa que mata hasta 14 mil personas por año en todo el mundo, principalmente en América Latina.

Los miembros de la Plataforma Chagas son científicos, académicos, formuladores de políticas públicas, representantes de organizaciones no gubernamentales nacionales e internacionales, líderes de asociaciones de pacientes y profesionales de la salud, de un total de 150 instituciones. Esta red diversa congrega a más de 460 profesionales de 23 países endémicos y no endémicos.

La pandemia de COVID-19, ya diseminada en las Américas, refuerza la importancia de la investigación colaborativa, el intercambio mundial de información científica y el fortalecimiento de

estructuras locales para desarrollar tratamientos accesibles destinados a las poblaciones más impactadas por el coronavirus, así como por enfermedades históricamente desatendidas. La Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas actúa a partir de estos conceptos de flexibilidad y cooperación, promoviendo reuniones, capacitaciones, integración de principios éticos y estandarización. Cuenta incluso con un foro virtual destinado a discusiones técnicas e intercambio de experiencias, buscando optimizar recursos de investigación y evitar la duplicación de esfuerzos.

En uno de los años más difíciles de la historia para la salud mundial, el aumento del número de investigaciones relacionadas con la enfermedad de Chagas renueva la esperanza en un trabajo conjunto que amplíe las posibilidades terapéuticas y traspase barreras centenarias que separan a las personas afectadas por la enfermedad de un medicamento seguro, eficaz y asequible. ◦



Resumen

La Plataforma Chagas y la pandemia

Sergio Sosa-Estani, DNDi América Latina

Escribimos este texto durante una de las mayores pandemias a las que la humanidad se ha enfrentado. Ya son más de 15 millones de personas infectadas por el nuevo coronavirus en todo el mundo y alrededor de 600 mil muertes¹. Las Américas inspiran una preocupación especial: abrumadas por innumerables enfermedades endémicas, ahora se han convertido en el epicentro de la COVID-19. Hasta el cierre de este informativo, la región sobrepasaba los 8 millones de casos de la enfermedad, de los cuales aproximadamente 350 mil fueron fatales².

Aún no hay evidencias científicas suficientes sobre el virus SARS-CoV-2, su capacidad de propagación y, principalmente, su asociación con infecciones pre-existentes. De lo poco que se sabe, las personas con problemas cardíacos —comunes entre portadores de la enfermedad de Chagas— corren más riesgo de desarrollar síntomas más severos de COVID-19. Las embarazadas y púerperas también merecen atención debido al debilitamiento del sistema inmunológico, que puede agravarse si ya son afectadas por otras enfermedades infecciosas.

En el informativo de este año, la Plataforma Chagas reafirma la importancia de prevenir la transmisión congénita de la enfermedad, y presenta estudios clínicos que analizan la eficacia y seguridad de dosis más bajas de benznidazol para mujeres en edad fértil. Alternativas terapéuticas como estas pueden ayudar a reducir la transmisión de madre a bebé durante la gestación o en el momento del parto.

La sección sobre acceso trae un artículo de la investigadora estadounidense Eileen Stillwaggon*, que demuestra que el tratamiento preventivo de mujeres portadoras de Chagas puede no solo evitar las complicaciones de la fase crónica de la enfermedad sino también representar un ahorro de más de US\$ 400 millones al sistema de salud del país. Otras contribuciones a la sección abarcan estrategias diagnósticas, estudios de factores parasitarios y colaboraciones para la estandarización de datos clínicos sobre la enfermedad de Chagas.

Una última nota: Unitaid lanzó una convocatoria para la eliminación de la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en países endémicos de América Latina. Es la primera vez que la organización, conocida por su trabajo a favor del acceso a medicamentos para el VIH/SIDA, la tuberculosis y la malaria, anuncia una convocatoria dirigida exclusivamente a la enfermedad. Este es un paso significativo, que podría movilizar a otras instituciones de salud mundiales para apoyar el desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico y tratamientos efectivos, seguros y accesibles para combatir la enfermedad de Chagas. o

¹<https://coronavirus.jhu.edu/map.html> ²<https://ais.paho.org/phil/viz/COVID19Table.asp>

* La Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas lamenta el fallecimiento de Eileen Stillwaggon, después de una larga batalla contra el cáncer. Entre dos libros y 31 artículos publicados, su trabajo sobre el beneficio económico de las pruebas de detección materno infantil de la enfermedad de Chagas en los Estados Unidos (EE. UU.) desempeñó un papel fundamental en el apoyo a la expansión del acceso a los cuidados en salud para las personas afectadas. Eileen fue profesora en el Gettysburg College y en la Escuela Nacional de Medicina Tropical de la Facultad de Medicina Baylor (EE. UU.). Deja a su marido, Larry, tres hijos, dos hijastros y siete nietos.

- 02 EDITORIAL
- 03 LA ENFERMEDAD DE CHAGAS Y EL MERCADO
- 04 CHAGAS Y TRANSMISIÓN VERTICAL: LA ESTRATEGIA ETMI+
- 05 DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN PEDIÁTRICA DE NIFURTIMOX: EL ESTUDIO CHICO-SECURE
- 06 TRATAMIENTO CORTO PRECONCEPCIONAL CON BENZNIDAZOL: EL ENSAYO CLÍNICO BETTY
- 07 EXPRESO CHAGAS XXI: LA BÚSQUEDA ACTIVA DE CASOS CRÓNICOS MOVILIZA A LA POBLACIÓN PARA HABLAR SOBRE CHAGAS EN ÁREAS ENDÉMICAS DE BRASIL
- 08 EVALUACIÓN DE LA FILOGEOGRAFÍA DEL *TRYPANOSOMA CRUZI* PARA MEJORAR EL DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DE LA INFECCIÓN MATERNA Y CONGÉNITA
- 09 ENFERMEDAD DE CHAGAS EN EE. UU.: CÓMO SALVAR VIDAS Y REDUCIR COSTOS
- 10 FACTORES PARASITARIOS INVOLUCRADOS EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS CONGÉNITA
- 11 COLABORACIÓN SOBRE CHAGAS PARA REUNIR Y ESTANDARIZAR DATOS
- 12 14 DE ABRIL: DÍA MUNDIAL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas y el mercado

Andrea Marchiol, Gerente de Proyectos de Acceso, DNDi América Latina

No es difícil llegar a la conclusión que la enfermedad de Chagas (EC) y el mercado no se llevan bien. Las enfermedades desatendidas no llaman la atención, afectan a poblaciones vulnerables y son de difícil mitigación; por lo tanto, el mercado las mira de lejos. Ante esta perspectiva real e incómoda es necesario crear estrategias que convengan y sensibilicen a los sistemas de salud que diagnosticar y tratar puede ser una decisión no sólo técnicamente pertinente y humanitariamente relevante, sino también económicamente conveniente.

Es así como en la necesidad de fortalecer el paradigma sobre la atención de los pacientes con la EC como proceso indispensable para su eliminación como un problema de salud pública, la DNDi, el Ministerio de Salud de Colombia, su Instituto Nacional de Salud y secretarías departamentales han iniciado una apuesta a la mejora y ampliación del diagnóstico y tratamiento de las personas afectadas a través de la elaboración y validación de la Ruta Integral de Atención (RIA) para esta enfermedad, desde el año 2015, en seis municipios endémicos del país. Actualmente, a raíz de los satisfactorios resultados en estos municipios pilotos, los departamentos vienen trabajando en la ampliación de la RIA hacia otros municipios. Esta situación demuestra no solo que diagnosticar y tratar la EC

es posible en el primer nivel de atención, sino también la factibilidad de incrementar esta cobertura y contribuir a extender la atención desde el propio sistema de salud.

Del punto de vista económico también hemos comprobado que diagnosticar y tratar oportunamente es costo beneficioso para el sistema de salud comparado con tratar las complicaciones cardiovasculares producidas por la EC pasados diez años. Un estudio de análisis económico y beneficio sobre la implementación de la RIA en los seis municipios priorizados del país, realizado por la DNDi, ha demostrado que el costo de diagnosticar y tratar con una eficacia antiparasitaria del tratamiento de 80%, en un área con una seroprevalencia de 10% (escenario de los municipios intervenidos) podría ahorrarle 4,2 millones de US\$ en diez años al sistema de salud. Colombia tiene un total de 126 municipios endémicos que se encuentran en el plan de interrupción para la transmisión intradomiciliaria de la EC.

Es necesaria la presencia de los Estados a través de sus sistemas de salud, para resolver las consecuencias sobre las poblaciones afectadas por las enfermedades olvidadas. Por eso es nuestro deber sensibilizarlos e incidir sobre ellos para dar una respuesta oportuna. De lo contrario el mercado continuará mirándolas de lejos. o

Ahorro del sistema de salud con la implementación del diagnóstico y tratamiento temprano para la EC en seis municipios endémicos de Colombia



ERRATA: Esta es una versión revisada del artículo publicado el 27 de agosto de 2020. Después de un nuevo análisis de los resultados considerando nueva información, hubo cambios en las conclusiones. Los resultados actualizados se presentan aquí.

Chagas y transmisión vertical: la estrategia ETMI+

Marcelo Abril, Mundo Sano

A fin de promover la estrategia ETMI-Plus de la Organización Panamericana de la Salud, en 2018 Mundo Sano inició dos proyectos: uno de ellos en Almirante Brown, municipio cercano a la ciudad de Buenos Aires, y otro en la zona de la triple frontera compartida por Argentina, Paraguay y Bolivia, en el corazón del Chaco Americano.

En Almirante Brown trabajamos con las autoridades sanitarias del municipio en el fortalecimiento de las capacidades de los equipos de salud del primer, segundo y tercer nivel de atención, con el objetivo de garantizar el acceso al diagnóstico y tratamiento de VIH, sífilis, hepatitis B y Chagas a todas las mujeres embarazadas bajo control en los centros de salud municipales. Adicionalmente trabajamos en la promoción de la estrategia en los hospitales dependientes de la provincia de Buenos Aires del área cubierta, para que además del control en el embarazo se realice el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades a todos los recién nacidos y el seguimiento de las madres después del parto.

Tras un año y medio, este proyecto alcanzó a más de 3.500 embarazadas y permitió conocer mejor la situación de estas enfermedades.

En el mismo 2018, en el mes de junio, se inició en la zona fronteriza entre Argentina, Bolivia y Paraguay un proyecto con los mismos objetivos. Mundo Sano enfrentó este desafío junto a la Fundación ADeSaR y compartió la coordinación con el sistema de salud de la provincia de Salta, Bolivia y Paraguay.

Se trata de una zona rural aislada, con acceso muy dificultoso y limitados servicios de salud, donde la diversidad étnica y cultural es parte esencial del paisaje.



Para implementar la ETMI-Plus fue necesario aplicar un modelo de intervención con acciones intensivas periódicas y enfocadas en las mujeres embarazadas y sus recién nacidos, fortaleciendo al mismo tiempo las capacidades sanitarias locales para dar sustentabilidad al proyecto.

Ya se han completado 11 operativos en terreno, alcanzando a más de 1.000 embarazadas y alrededor de 600 recién nacidos.

Mientras que en Almirante Brown la implementación del proyecto permitió detectar una alta tasa de transmisión de sífilis congénita y, posteriormente, reducirla en un 56%, en el área del Chaco se destacó la alta prevalencia de Chagas entre las embarazadas. Gracias al seguimiento de cada una de las mujeres, fue posible, en los primeros 18 meses de trabajo, diagnosticar cinco casos de Chagas congénita, a los que se les garantiza su tratamiento, lo mismo que a otros ocho niños, hijos anteriores de las mujeres atendidas.

Promover la mejor atención a las mujeres embarazadas y a sus niños, sin importar dónde se encuentran – esa fue y es la motivación de Mundo Sano en el camino de lograr que no haya “Ningún bebé con Chagas”. ◦

Desarrollo de una formulación pediátrica de nifurtimox: el estudio Chico-Secure

Jaime Altcheh, MD, PhD, Parasitología-Chagas, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. Centro colaborador en Chagas pediátrico OPS/OMS



La eficacia y seguridad del tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol y nifurtimox en niños está sustentada por un significativo cúmulo de evidencia. Sin embargo, son pocos los estudios clínicos controlados que se han realizado en la población pediátrica. En los últimos años, un estudio desarrollado en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez sentó las bases para el desarrollo de una formulación pediátrica de benznidazol.

El nifurtimox sólo se encontraba disponible en una única presentación de comprimidos de 120 mg. Esta formulación obligaba al fraccionamiento de los comprimidos, complicando la administración y dosificación adecuada del medicamento, especialmente en niños pequeños. La farmacéutica Bayer comenzó el desarrollo de una formulación pediátrica de comprimidos ranurados dispersables de 30 mg y planificó los estudios necesarios para validar los conocimientos previos sobre esta droga con el fin de realizar su registro en los Estados Unidos. Así fue que se inició el primer estudio clínico de fase III, que requirió desarrollar una capacidad de reclutamiento de pacientes dentro del contexto de un estudio clínico multicéntrico respetando las más altas normas de calidad de atención, prácticas clínicas e investigación (NCT02625974).

Con este fin, desde el Hospital de Niños R. Gutiérrez de Buenos Aires y centro colaborador en Chagas pediátrico OPS/

OMS, se organizó con el apoyo de Bayer la red multicéntrica para el estudio de la enfermedad de Chagas pediátrica, PEDChagas, compuesta por un grupo de expertos en pediatría, farmacología e investigación clínica con interés en la enfermedad de Chagas. Se incorporaron 15 centros en Argentina, tres centros en Bolivia y cuatro centros en Colombia. En la fase III se enrolaron 330 niños de cero a 18 años en un estudio a un año de seguimiento. Como dato innovador se comparó la eficacia de tratamiento de 30 vs. 60 días. Como punto final se valoró la respuesta terapéutica midiendo la reducción de títulos por serología convencional y la parasitemia por métodos directos y por PCR de *T. cruzi*. Se observó una excelente respuesta terapéutica, con tasa de serorreducción/seroconversión mayor al control histórico con placebo publicado y una negativización de los métodos parasitológicos mayor al 96% un año después del fin del tratamiento. El nifurtimox fue bien tolerado, con una tasa de eventos adversos relacionados del 27,6%, que no superó a lo reportado previamente.

Actualmente el estudio continúa con un seguimiento a 4 años postratamiento, que permitirá reforzar los datos de eficacia y seguridad del ensayo. El desarrollo de una nueva formulación pediátrica mejorará la disponibilidad y el acceso al tratamiento para niños, especialmente los pacientes menores de 2 años de edad. ◦



Mundo Sano

Ningún bebé con Chagas
www.youtube.com/watch?v=RnuHnaMktM8

Para conocer más sobre el Proyecto Triple Frontera
www.youtube.com/watch?v=yK9mclXlzJ8



Tratamiento corto preconcepcional con benznidazol: el ensayo clínico BETTY

Maria Luisa Cafferata, (IECS)* y Pierre Buekens, (Universidad de Tulane)**

Estudios retrospectivos señalan que las mujeres tratadas a una edad temprana no transmiten *T. cruzi* durante posteriores embarazos. El tratamiento actual con benznidazol reduce la carga parasitaria, pero su uso está limitado por los efectos adversos. Un tratamiento más corto y con una dosis menor podría reducir los efectos adversos y mejorar la adherencia, pero aún no se ha establecido su eficacia para reducir la carga parasitaria del *T. cruzi*.

El ensayo clínico BETTY está probando un tratamiento con benznidazol corto y con dosis menor para prevenir la transmisión congénita del *Trypanosoma cruzi*. El ensayo enrola mujeres en edad reproductiva durante el posparto con el objetivo de reducir la carga parasitaria antes del próximo embarazo. El ensayo está financiado por los US National Institutes of Health (NIH R01HD095857) y está registrado en ClinicalTrials.gov (Identificador: NCT03672487). La DNDi le brinda apoyo técnico y científico.

BETTY es un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad que compara un tratamiento con benznidazol más corto, de 30 días con 150mg/día (30d/150mg), con un tratamiento estándar de 60 días con 300mg/día (60d/300mg). Estamos enrolando en Argentina mujeres seropositivas al *T. cruzi* no tratadas previamente que tengan un recién nacido vivo y estén en el posparto, las aleatorizamos a los 6 meses posparto (con el fin de evitar potenciales efectos colaterales durante la lactancia) y las seguimos hasta los 10 meses luego del fin del tratamiento. El objetivo principal es evaluar el efecto del tratamiento preconcepcional con benznidazol 30d/150mg comparado con 60d/300mg en la carga parasitaria, medida por la frecuencia de PCR positiva (resultado primario) y PCR cuantitativa a tiempo real, inmediatamente y a los 10 meses posttratamiento. El objetivo secundario es medir la frecuencia de eventos adversos que lleven a la interrupción

del tratamiento. Planeamos enrollar en 24 meses 600 mujeres seropositivas al *T. cruzi* en cuatro instituciones públicas de salud en tres provincias endémicas del Norte Argentino (Chaco, Santiago del Estero y Tucumán).

Identificamos a las madres seropositivas que tengan por lo menos una prueba positiva o indeterminada. Si la madre se califica y consiente, colectamos su sangre y confirmamos la seropositividad al *T. cruzi* con las pruebas adicionales IHA y ELISA. Las madres son confirmadas como seropositivas si son positivas para ambas pruebas.

Las madres seropositivas son visitadas en su hogar 4-8 semanas después del parto e invitadas a participar en el ensayo controlado aleatorizado, pendiente el consentimiento informado. En el pretratamiento, realizamos un ECG, ecocardiograma y radiografía de tórax. También realizamos un hemograma completo y pruebas de función renal y hepática antes del tratamiento y al menos una vez durante el tratamiento, y se proporcionan métodos anticonceptivos. Además, supervisamos a las participantes al menos una vez a la semana durante el tratamiento para detectar efectos adversos y adherencia, y recolectamos muestras de sangre por punción digital para medir los niveles sanguíneos de benznidazol durante los primeros 30 días de tratamiento. Recolectamos sangre para PCR de *T. cruzi* inmediatamente antes del tratamiento, al final del tratamiento (30 y 60 días) y a los 10 meses de finalizado el tratamiento.

Esperamos que los resultados del estudio BETTY contribuyan a facilitar el tratamiento de mujeres en edad reproductiva infectadas por *T. cruzi*. Si el tratamiento con benznidazol de 30d/150mg fuera no inferior al de 60d/300mg y tuviera menos efectos adversos, sería más sencillo implementar el tratamiento preconcepcional de la infección por *T. cruzi*. ◦

* Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina

** Escuela de Salud Pública y Medicina Tropical, Universidad de Tulane, Nueva Orleans, EE. UU.

Expreso Chagas XXI: la búsqueda activa de casos crónicos moviliza a la población para hablar sobre Chagas en áreas endémicas de Brasil

Tania C. Araujo-Jorge, Erik J. Costa, Nancy D. Costa, Roberto R Ferreira, Jonathan G. Oliveira, Thallyta M. Vieira y Luciana R. Garzoni

La decisión de hacer obligatoria la notificación de la enfermedad de Chagas crónica en todo Brasil es una gran victoria para el movimiento liderado por las asociaciones de personas con la enfermedad. ¿Su consecuencia? El desafío de localizar y hacer visibles a los pacientes crónicos, para garantizar una atención integral y el derecho a la salud.

El Expreso Chagas XXI, una tecnología social para la búsqueda activa de portadores de la enfermedad de Chagas y promoción de la salud a nivel local, fue puesto a prueba por primera vez en Brasil en julio de 2019, desarrollado por investigadores y estudiantes de Fiocruz y por portadores que trabajan en la Asociación Rio Chagas.

El Expreso Chagas XXI brinda actividades interactivas y lúdicas sobre la enfermedad de Chagas organizadas en una exposición en forma de un tren imaginario, aludiendo al vagón donde Carlos Chagas descubrió el *T. cruzi* en 1909. La tecnología tiene como objetivos: (1) promover salud con alegría; (2) estimular la creación de nuevas asociaciones de personas con Chagas, amplificando su voz y visibilidad; (3) difundir el nuevo Protocolo Clínico Brasileño y Directrices Terapéuticas para la enfermedad de Chagas (PCDT-Chagas), fomentando el acceso al diagnóstico; (4) rehacer el descubrimiento de Chagas con los residentes del área endémica; (5) reanudar la campaña de tratamiento y difundir innovaciones terapéuticas; (6) buscar activamente casos crónicos, referirlos a atención primaria y apoyar la organización de líneas locales de atención; (7) dar esperanza a los portadores crónicos de la enfermedad de Cha-

gas, basada en la propia voz de los afectados y la difusión de innovaciones para hacer frente a la enfermedad.

El Expreso Chagas XXI está configurado en el formato de una estación de tren como entrada y salida, seguido de un conjunto de seis “vagones” que forman un tren imaginario con diversas actividades recreativas. Identificados en la estación, los participantes se sensibilizan con la exposición y siguen los vagones temáticos: (1) ASOCIACIONES: para conocer FINDECHAGAS y sus asociaciones, su lucha y organización; (2) INNOVACIONES Y LABORATORIO: para conocer los instrumentos para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas; (3) DESCUBRIMIENTOS Y JUEGO: para ingresar a un vaso sanguíneo gigante y descubrir los determinantes biopsicosociales de la enfermedad; (4) CASA Y MEDIO AMBIENTE: para aprender sobre los riesgos en diferentes entornos, la diversidad de insectos transmisores y animales reservorios, y el cuidado necesario en casa y alrededor, descubriendo a través del arte los determinantes socioambientales de la enfermedad; (5) BIENESTAR: con automasaje, música, baile, aromaterapia y otras prácticas integrales de salud para ejercer el autocuidado; (6) TU VOZ: para interactuar con el equipo, hablar sobre la experiencia del participante en la exposición e involucrarse. Más detalles: @expresoChagas.

La deuda social con los pacientes con enfermedad de Chagas debe ser rescatada a través de una fuerte asociación entre las entidades públicas y la sociedad civil organizada. El material educativo desarrollado para el Expreso Chagas XXI está disponible de forma gratuita para ser replicado y/o adaptado. ◦





Evaluación de la filogeografía del *Trypanosoma cruzi* para mejorar el diagnóstico serológico de la infección materna y congénita

Claudia Herrera y Eric Dumonteil, Departamento de Medicina Tropical, Facultad de Salud Pública y Medicina Tropical y Universidad de Tulane, Nueva Orleans, EE.UU.

El desarrollo de nuevas pruebas serológicas para el diagnóstico de infección por *T. cruzi*, principalmente en mujeres embarazadas, es actualmente una necesidad urgente y una investigación prioritaria para hacer frente a las limitaciones de las pruebas actuales. En Latinoamérica, la transmisión congénita ocurre en un promedio de 5% de los casos en una población de aproximadamente un millón de mujeres infectadas. En los Estados Unidos se calcula que entre 63 y 315 recién nacidos adquieran *T. cruzi* de forma congénita a cada año, pero la mayoría de las infecciones no son identificadas ni tratadas. Si la enfermedad es diagnosticada tempranamente, es posible tratar y curar a los recién nacidos.

El diagnóstico de la infección por *T. cruzi*, incluyendo los casos maternos y congénitos, se basa principalmente en exámenes serológicos para detectar anticuerpos contra el parásito, pero no existe un método o estándar establecido como el ideal. Por ello, la Organización Mundial de la Salud recomienda el uso de por lo menos dos pruebas para que el diagnóstico sea fiable, con exámenes adicionales en caso de que haya incompatibilidades entre los dos primeros. Existen descripciones de casos de individuos seronegativos tras pruebas convencionales pero que, con exámenes alternativos, se revelaron seropositivos o tenían el parásito. Esta situación hace que el diagnóstico de la infección por *T. cruzi* sea difícil y costoso, pudiendo atrasar el tratamiento de casos de transmisión congénita. Aunque se hayan alcanzado mejorías significativas en los últimos años, la especificidad y sensibilidad de las pruebas disponibles todavía está algo sobrestimada. Parte de las discordancias puede atribuirse a la amplia diversidad genética y antigénica del *T. cruzi*, que actualmente se divide en siete unidades discretas de tipificación (*discrete typing units*, DTU) TcI-TcVI y Tcbat. En efecto, una debilidad significativa de las pruebas serológicas

actuales es que se basan en un conjunto limitado de antígenos del parásito; la mayoría de las cepas son originarias de Brasil o Argentina y no reflejan todo el rango de diversidad de las cepas y DTU del parásito en el continente.

Asimismo, respecto a la filogeografía de las DTU del *T. cruzi*, su posible relación con la transmisión congénita, características clínicas de la enfermedad y pronósticos de pacientes, y la resistencia a medicamentos, nuestros conocimientos son insuficientes, lo que también es problemático. Estudios recientes ponen en duda las hipótesis actuales sobre la distribución geográfica y las propiedades biológicas de las DTU. Por consiguiente, la identificación de DTU de *T. cruzi* a partir de madres infectadas y casos congénitos se ha vuelto crucial para entender la epidemiología de la enfermedad de Chagas congénita y para mejorar la prevención y la atención a los pacientes. La identificación molecular de DTU tradicionalmente se basa en el ADN ribosómico debido a su extenso uso en estudios filogenéticos, y más recientemente en la tipificación multilocus de secuencias (*multilocus sequence typing*, MLST) usando secuencias de genes con una sola copia. Sin embargo, la sensibilidad de estos métodos a un genotipado exitoso en muestras de pacientes es limitada, principalmente debido a la dificultad de detectar bajas cantidades de ADN del parásito en volúmenes pequeños de sangre. Han sido propuestos métodos nuevos para simplificar el proceso de genotipado, basados en la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) múltiple en tiempo real, pero no son más sensibles que la PCR convencional. Para evaluar la multiclonalidad de la infección en muestras clínicas, se ha estudiado un método con secuenciación de nueva generación (*next generation sequencing*, NGS) y meta código de barras de ADN (*metabarcoding*), que parece ser prometedor. ◦

Enfermedad de Chagas en EE. UU.: Cómo salvar vidas y reducir costos

Eileen Stillwaggon, Facultad Nacional de Medicina Tropical, Facultad de Medicina Baylor, Houston, TX, EE.UU.

| Ahorro societario vitalicio, costos de implementación, relación costo-beneficio | | |
|--|--|---------------------------------------|
| Control universal de Chagas, 4 millones de nacimientos por año en EE. UU. Prevalencia materna, 0,16% | | |
| Por cohorte de nacimiento | U\$ 60 costo de control por nacimiento | U\$ 8 costo de control por nacimiento |
| Ahorro | U\$ 420 millones | U\$ 632 millones |
| Costos de implementación | U\$ 278,6 millones | U\$ 70,6 millones |
| Relación costo-beneficio | 1,5 | 8,9 |

La enfermedad de Chagas causa daños cardíacos y digestivos graves e incluso fatales en un 30% de las personas infectadas. Alrededor de 5,7 millones de personas en Latinoamérica están infectadas, además de 400.000 latinoamericanos en el extranjero. Debido al control de vectores en áreas endémicas y a exámenes de sangre, las transmisiones congénitas representan un porcentaje cada vez más alto (un cuarto) de los nuevos casos, con alrededor de 9.000 infecciones por año en Latinoamérica y varias centenas en los EE. UU. y Europa. El benznidazol es altamente efectivo en el tratamiento de lactantes y efectivo en el tratamiento de adolescentes y adultos jóvenes. El tratamiento de mujeres antes de un embarazo reduce el riesgo de transmisión congénita, y el diagnóstico y tratamiento temprano pueden prevenir complicaciones graves de la fase crónica de Chagas. En los EE. UU., las mujeres embarazadas son el mejor punto de acceso para diagnosticar y tratar a familias enteras. La población hispana es la que tiene el menor acceso a una atención de salud regular y puede correr riesgo de detención arbitraria al buscar tratamiento. El parto es probablemente el mejor momento de contacto con el sistema de salud, porque el 99,95% de las mujeres hispanas dan a luz en un hospital.

Embarazadas y recién nacidos ya son examinados para una gran variedad de condiciones genéticas y enfermedades transmitidas congénitamente, incluso sífilis, VIH y, en algunos estados, toxoplasmosis, rubeola y citomegalovirus. La adición del examen de Chagas durante el embarazo o en el parto representaría un aumento trivial en el costo. Los costos de

exámenes y tratamiento son mucho más bajos que los costos vitalicios de la enfermedad de Chagas no diagnosticada o diagnosticada tarde, incluyendo los de tratamiento y pérdida de productividad en función de la enfermedad y mortalidad prematura. Aun como un examen independiente, al costo actual, la realización de controles universales resultaría en más de U\$400 millones en ahorros de por vida por cohorte de nacimiento (todos los nacimientos en EE. UU. en un año). La prevalencia estimada de Chagas en EE. UU. para mujeres en edad fértil es de 0,16% y la transmisión de madre a hijo se calcula en un 1-5%. Un programa de control de Chagas congénito en EE. UU. reduciría costos en todos los niveles de prevalencia materna superior a 0,06% y todas las tasas de transmisión congénita superiores a 0,001%, en comparación con la inexistencia de un programa de control.

Nuevos exámenes en puntos de atención reducen los costos de controles de U\$60 para U\$8 por nacimiento, y a este valor un control universal reduce costos para una prevalencia baja, de 0,008% en embarazadas. Se están introduciendo nuevos diagnósticos para múltiples condiciones con un solo examen de sangre, lo que reduce aún más los costos. La implementación de un control universal en puntos de atención costaría U\$70,6 millones. El beneficio vitalicio de la reducción de morbilidad y mortalidad en madres y lactantes es de casi 9 veces el costo del control para cada cohorte de nacimiento (ver tabla). Además, incluir otros miembros de la familia multiplica estos beneficios. ◦

Factores parasitarios involucrados en la enfermedad de Chagas congénita

Alejandro Gabriel Schijman, Ph.D, Laboratorio de Biología Molecular de la Enfermedad de Chagas, INGEPI - CONICET, Argentina

La transmisión de infección por *T. cruzi* de una madre infectada al feto, causante de la enfermedad de Chagas congénita (ECC), representa alrededor del 25% de los nuevos casos de enfermedad de Chagas por año. Aproximadamente un 5% de las mujeres infectadas de forma crónica transmiten el parásito a sus hijos; por lo tanto, cada año nacen en Latinoamérica aproximadamente 9000 lactantes con ECC. Dado que la ECC se puede repetir en cada embarazo y pasar de una generación a la siguiente, puede perpetuar y expandir Chagas con el tiempo. La mayoría de los recién nacidos con ECC es asintomática al nacer, de forma que es muy improbable que se diagnostique la enfermedad sin exámenes específicos. Una parte de los recién nacidos con ECC presenta frecuencias más altas de bajo peso al nacer, prematuridad y baja puntuación de Apgar. El tratamiento tripanocida en bebés y niños es muy exitoso; sin embargo, sin tratamiento, ≈30% de los casos evolucionan a las fases crónicas cardíacas y/o digestivas de Chagas, que pueden ser letales.

La transmisión y severidad de la ECC depende de interacciones complejas entre las cepas del parásito presentes en la corriente sanguínea materna con: (i) el sistema inmunológico materno, cuya respuesta depende de factores genéticos y ambientales; (ii) las respuestas de la placenta; y (iii) las respuestas del sistema inmunológico fetal, que pueden ser moduladas por factores maternos y ambientales y por su propia estructura genética.

Para infectar el feto, el parásito presente en la sangre materna debe primero cruzar la barrera placentaria —el trofoblasto en el espacio intervilloso— y alcanzar las capilaridades fetales. Esta invasión del tejido placentario puede volverse más fácil después de la semana 20 de embarazo, debido a la adaptación metabólica fisiológica de la placenta. Se ha descrito una capa-

cidad más alta de infección de determinadas cepas de *T. cruzi* en modelos experimentales murinos, explantes placentarios humanos y líneas celulares epiteliales derivadas de la placenta (BeWo), lo que señala una influencia del genotipo del parásito en el tropismo relativo a la placenta que puede contribuir para la transmisión congénita. En modelos murinos, distintas cepas de *T. cruzi* causan diferentes perfiles de expresión genética placentaria en respuesta a la infección. Las cepas más capaces de sobrevivir en el ambiente placentario deletéreo pueden ser más propensas a causar ECC. Hasta el momento, todas las unidades discretas de tipificación del *T. cruzi*, con excepción de Tc IV, han sido observadas en casos humanos de ECC, con distintas distribuciones geográficas, e investigaciones recientes sugieren que haplotipos particulares de *T. cruzi* se transmiten preferencialmente de forma congénita.

La virulencia de las cepas y su capacidad de limitar las respuestas inmunológicas puede producir una deficiencia inmunológica provocada por el parásito, con una mayor parasitemia. La carga parasitaria materna sube ligeramente durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, y las mujeres embarazadas que transmiten ECC presentan una parasitemia más alta que aquellas que no lo transmiten. Estas observaciones señalan el papel central de la carga parasitaria como factor de riesgo de ECC. Por lo tanto, el tratamiento etiológico de niñas y mujeres en edad reproductiva es una estrategia fundamental para reducir la parasitemia y, consecuentemente, el riesgo de transmisión de ECC.

Cuestiones referentes al papel de la diversidad parasitaria, la genética del hospedero y las respuestas inmunológicas merecen investigaciones más profundas para revelar los mecanismos que llevan a la transmisión congénita. ◦

Colaboración sobre Chagas para reunir y estandarizar datos

Infectious Diseases Data Observatory (IDDO)

El Infectious Diseases Data Observatory (IDDO, Observatorio de Datos de Enfermedades Contagiosas) y la *Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi)* lanzaron recientemente una nueva colaboración científica mundial sobre Chagas. La plataforma de datos recopilará y estandarizará datos clínicos para acelerar el desarrollo de mejores tratamientos para personas con la enfermedad de Chagas en todo el mundo.

Existen datos clínicos valiosos sobre Chagas, pero no ha sido posible realizar análisis en gran escala debido a variaciones en los datos o en los diseños de estudios. El objetivo de la nueva plataforma es amalgamar y estandarizar datos disponibles sobre pacientes individuales (IPD, *individual patient data*) para permitir la realización de análisis más profundos y estadísticamente potentes. Así se podrá producir una base de evidencias más fuerte para orientar nuevas estrategias y tratamientos.

El profesor Philippe Guérin, Director de IDDO, sostiene: “Actualmente existen grandes volúmenes de datos sobre tratamientos, pero es casi imposible hacer comparaciones de eficacia entre medicamentos, regímenes y regiones a partir de las publicaciones. Esta colaboración con la DNDi mejorará el pronóstico de los pacientes con Chagas al asegurar que todas las investigaciones científicas futuras se basen en el agregado más completo de evidencias existentes.”

“Este proyecto está recolectando conocimientos cruciales con socios de la comunidad científica alrededor del objetivo común de hacer avanzar la investigación clínica como nunca se ha hecho antes”, afirma el Dr. Sergio Sosa-Estani, director del Programa Clínico de Chagas de la DNDi.

El Comité Consultivo Científico (Scientific Advisory Committee, SAC) realizó la primera reunión recientemente para definir los principales objetivos e ideales de la plataforma. Los miembros del comité provienen de toda la comunidad clínica e investigadora relacionada con Chagas y tienen experiencia en práctica clínica, desarrollo de medicamentos y vacunas, y promoción de políticas y de la salud mundial. Entre los países representados están Argentina, Brasil, Colombia, Estados Unidos y España, abarcando regiones endémicas y áreas donde el número de casos de la enfermedad está aumentando, como Norteamérica.

Explica la Dra. María Jesús Pinazo, miembro del SAC: “A través de la plataforma Chagas, los principales involucrados en el ámbito internacional tendrán la oportunidad de entrar en contacto y alinear estrategias para mejorar el control de Chagas a nivel mundial. La priorización de acciones solo se puede basar en una lectura crítica de datos homogenizados y actualizados.”

“Chagas se enfrenta a necesidades de investigación complejas y superiores a la capacidad de un solo participante”, agrega la Dra. Sheba Meymandi, presidente del SAC. “Nuestra fuerza está en los números. Reuniendo informaciones y recursos podemos intentar responder algunas de las principales cuestiones que enfrentamos hoy, lo que se traducirá en un mejor tratamiento para nuestros pacientes.”

La plataforma pronto divulgará su agenda de investigación a la comunidad para recibir sugerencias. Esta agenda definirá y priorizará las cuestiones a explorar usando la plataforma de datos. Cualquier persona interesada en contribuir con datos puede entrar en contacto a través de chagas@iddo.org.

Enfermedad de Chagas:

www.iddo.org/research-themes/chagas-disease

Para recibir actualizaciones sobre el progreso de la plataforma, suscríbese al boletín de IDDO (en inglés): iddo.us2.list-manage.com/subscribe?u=fd49ccbd5a59ea957607de1&id=04f4ad3433



14 de abril:

Día Mundial de la Enfermedad de Chagas

Elvira Idalia Hernández Cuevas, FINDECHAGAS

La Organización Mundial de Salud otorgó en mayo de 2019, por solicitud de FINDECHAGAS e instituciones dedicadas a la investigación y atención de la enfermedad, y con el apoyo indiscutible del Dr. Pedro Albajar Viñas, un día específico para recordar que existe Chagas y es un problema de salud mundial. Motivo por el cual el 14 de abril las asociaciones humanitarias de personas afectadas del mundo, que forman parte de la FINDECHAGAS, podrán gritar: “Mírennos. Estamos aquí, afectados por Chagas.”

Tener un día específico me lleva a una serie de cuestionamientos personales: ¿Podrá cambiarse la manera de ver la enfermedad y a las personas afectadas, y buscar la mejor manera de atenderlas? ¿Garantizar el derecho a la salud? Muchos gobiernos no toman con seriedad la gravedad y consecuencias de este padecimiento que pone en riesgo la salud de personas en edad laboral, y que al no poder trabajar o morir desamparan una familia con niños aún pequeños. Son urgentes programas preventivos e informativos de mayor alcance para la población afectada o en riesgo de contraer Chagas. Todos esperamos ver el trabajo esmerado y congruente de los gobiernos para disminuir o erradicar la enfermedad, para alcanzar objetivos clave de prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Una persona con Chagas o que tiene un familiar con la enfermedad vive en la intranquilidad e incertidumbre cada día, porque de ningún modo está segura de haber acabado con el padecimiento. Nunca le da de alta su médico o le dice cuándo

sanará. Nosotros no decidimos ser afectados. De un día para el otro nuestra vida y la de nuestra familia cambió cuando nos dijeron “Tienes Chagas”, “Tu hijo nació con Chagas”, “Tú familiar más querido tiene Chagas”.

Para las mujeres que transmiten Chagas congénito a su bebé en el momento del nacimiento, los sentimientos de tristeza, impotencia, culpabilidad y otros más son difíciles de superar, y puede pasar un largo tiempo antes de entender o al menos tratar la enfermedad. No basta con que nos digan “Le daremos medicamentos y estará bien” y otras frases que en el momento son huecas, porque lo único que queremos es salvar esa vida que amamos. Muchas decimos “mejor me hubiera tocado a mí y no a mi hija(o).”

Como madre es difícil tener una hija o un hijo con la enfermedad de Chagas, pero más difícil es no haber podido prevenir la transmisión. ¿Y de quién es la obligación de prevenir? ¿Quiénes cuentan con la infraestructura necesaria para realizar programas de prevención? ¿Quiénes están capacitados para hacer un diagnóstico oportuno, dar tratamiento y seguir al afectado? El sector de salud de cada gobierno tiene la capacidad y obligación de hacerlo.

FINDECHAGAS es una organización sin fines de lucro en que personas de gran corazón dan apoyo e información a quien lo solicita. Hagamos conciencia de la importancia de la enfermedad de Chagas. Apoyen a FINDECHAGAS compartiendo el material que se publica en nuestros canales de comunicación. [o](#)

DNDi

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

DNDi América Latina

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

DNDi Ginebra

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

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

Consejo editorial

Colin Forsyth
Marcela Dobarro
Sergio Sosa-Estani

Curaduría de contenidos y coordinación científica

Colin Forsyth
Marina Certo

Edición y coordinación de proyecto (Comunicación)

Karla Menezes
Marcela Dobarro

Fotos

Ana Ferreira
Elizabeth Perez
Fábio Nascimento
Felipe Abondano
João Roberto Ripper
Mundo Sano

Traducción

Carolina Alfaro
Barbara Vieira

Revisión

Carolina Alfaro
Karla Menezes

Diseño gráfico y diagramación

Alerta!design