



NUEVOS REGÍMENES DE BENZNIDAZOL: ESPERANZA DE TRATAMIENTOS MÁS CORTOS, SEGUROS Y EFICACES PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

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 500 profesionales de 23 países endémicos y no endémicos.

La pandemia de COVID-19 viene reforzando 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.

Aunque adelante de uno de los momentos más difíciles de la historia para la salud mundial, el creciente 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. ◦

La Plataforma Chagas y aún en pandemia

Sergio Sosa-Estani, DNDi



Escribimos este texto luego de más de un año de estar transcurriendo una de las mayores pandemias a las que la humanidad se ha enfrentado. Ya son más de 130 millones de personas infectadas por el nuevo coronavirus en todo el mundo y casi cuatro millones de muertes¹. Aunque aún existen algunas incertidumbres, mucho hemos aprendido sobre como gestionar y mitigar la enfermedad y se han logrado en tiempo sin precedente el desarrollo de vacunas y otras herramientas claves.

La enfermedad de Chagas y la COVID-19 tienen una superposición epidemiológica en Latinoamérica, pero también en cualquier lugar del mundo donde existe una persona afectada con enfermedad de Chagas. Al mismo tiempo, la presente pandemia se convierte en una nueva barrera, que genera una disminución en la atención a la enfermedad de Chagas en los sistemas de salud, con cambios de prioridades en las inversiones de los sistemas gubernamentales y los organismos financiadores para la intervención y la investigación. Desde la comunidad científica tenemos la capacidad y obligación de aprovechar las lecciones aprendidas y aplicar más intensamente nuevas formas de trabajo colaborativo para acelerar la obtención, a través de la investigación, de las soluciones necesarias para optimizar el acceso al diagnóstico y tratamiento de las más de seis millones de personas afectadas.

Hay un consenso de que la simplificación de la ruta de atención por medio de la investigación gana aún más relevancia en tiempos de COVID. Por ejemplo, un diagnóstico más rápido, con menos visitas a un centro de salud, y la descentralización del diagnóstico y tratamiento hacia el nivel primario de atención no solo puede ayudar a desahogar el sistema de salud (niveles secundarios y terciarios) como también a reducir la exposición de las personas, pacientes y profesionales de salud a la COVID-19.

Por último, mientras los investigadores buscan mejores soluciones, se deben aplicar más eficientemente las herramientas que hoy están validadas, aplicando modelos de articulación que optimicen la oportunidad y la cobertura.

Es fundamental y necesario integrar la atención de las enfermedades desatendidas, como enfermedad de Chagas, en el contexto de la pandemia por COVID-19, donde se mantengan e incrementen las prioridades de inversión que permitan la investigación, validación e implementación de las acciones normatizadas que logren la prevención y el cuidado de las personas afectadas con oportunidad y calidad. o

¹<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>



Resumen

- 02 LA PLATAFORMA CHAGAS Y AÚN EN PANDEMIA
- 03 MANEJO DE ENSAYOS CLÍNICOS DURANTE LA PANDEMIA: EXPERIENCIAS Y LECCIONES APRENDIDAS DESDE ENFERMEDAD DE CHAGAS Y LEISHMANIASIS
- 04 FIOCRUZ LIDERA INVESTIGACIONES ESTRATÉGICAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DEL ACCESO A LA SALUD PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LATINOAMÉRICA
- 05 RESULTADOS DEL ENSAYO BENDITA Y LOS PRÓXIMOS PASOS PARA LA EVALUACIÓN DE NUEVOS TRATAMIENTOS
- 06 ¿ES REALISTA Y FACTIBLE LA NUEVA HOJA DE RUTA PARA ENFERMEDADES DESATENDIDAS?
- 07 LATENCIA PARASITARIA EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS: ¿MITO O REALIDAD?
- 08 PREDICCIÓN DE CURA PARASITOLÓGICA EN NIÑOS INFECTADOS POR *TRYPANOSOMA CRUZI* UTILIZANDO UN NUEVO ENSAYO SEROLÓGICO MULTIPLEX (MULTI-CRUZI)
- 10 ALGORITMO PARA EVALUAR LA RESPUESTA LUEGO DEL TRATAMIENTO CON DROGAS ANTIPARASITARIAS EN CHAGAS CRÓNICO
- 11 LA HISTORIA DE UN INSECTO, UNA FAMILIA Y UNA ENFERMEDAD DESATENDIDA

Manejo de ensayos clínicos durante la pandemia: experiencias y lecciones aprendidas desde enfermedad de Chagas y leishmaniasis

Marina Certo y Colin Forsyth, DNDi

La pandemia de la COVID-19 está dejando profundos impactos en nuestra sociedad. Al mismo tiempo que los ensayos clínicos para el combate al coronavirus se aceleraron, los demás estudios en fase clínica están enfrentando diversos desafíos en torno de su reclutamiento, seguimiento y monitoreo. En noviembre de 2020, la Plataforma Chagas y la redLEISH reunieron investigadores en el taller “Manejo de ensayos clínicos durante la pandemia: experiencias y pasos a seguir desde leishmaniasis y enfermedad de Chagas”, con el objetivo de intercambiar experiencias y soluciones para los retos que enfrentan estudios ya en curso (en el caso de Chagas, los ensayos BETTY, TESEO y MULTIBENZ), así también ayudando a los estudios en planeamiento.

Durante 2020, los investigadores realizaron reuniones sistemáticas para establecer planos de manejo de riesgos, evaluando todo caso por caso, local por local. Considerando la necesidad de distanciamiento social, había que evaluar el potencial peligro de que se contamine el paciente saliendo para ir al centro de investigación. La mayoría de los estudios tuvo que interrumpir el reclutamiento y visitas por algunos meses, volviendo gradualmente al final de 2020. Hubo casos de pacientes que ya estaban tomando medicación y que no pudieron ser evaluados, siendo así consecuentemente descontinuados. Otros estudios lograron mantener contacto con los pacientes reclutados durante los meses que estaban cerrados, con buenos resultados. Como los pacientes son evaluados presencialmente, el proceso de consentimiento informado también se debería hacer presencialmente.

Otro desafío fue la situación de los estudios multicéntricos, ya que cada provincia flexibiliza sus medidas de *lockdown* de acuerdo con la situación epidemiológica local. Algunos centros reabrían y otros no, y los investigadores necesitaban

flexibilizar para adaptar a las condiciones. La independencia de los centros para hacer el tamizaje es otro punto importante, considerando que los viajes fueran bloqueados entre los centros, dificultando los transportes.

Se recomienda hacer pruebas de COVID en el reclutamiento, lo que ha presentado complicaciones con altos costos, sin garantía de que el estudio sea refinanciado – además, hay también los costos extras de mantener el personal médico y de la compra de EPIs. El financiamiento será un gran reto para muchos estudios, que están a riesgo de quedar con recursos y tamaños de muestra reducidos. Esa es una preocupación de los investigadores que necesita ser coordinada y organizada para garantizar el seguimiento de los pacientes.

El monitoreo remoto fue posible de organizar en algunas situaciones, incluso con reportes de visita de iniciación remota – sin embargo, no todos los sitios tienen la infraestructura para hacerlo remotamente, no quedando más remedio que implementar visitas presenciales, a depender del riesgo. Se perciben problemas a través de las visitas presenciales que no se podría percibir de forma remota, pero en algunos casos fue posible intentar una estrategia híbrida con el elemento presencial menos frecuente.

Finalmente, el mayor riesgo de interrumpir actividades de investigación en enfermedades olvidadas es que muchas veces el ensayo representa el acceso al tratamiento, y el paciente puede tener urgencia de ser atendido. Aún desconocemos el real impacto de la pandemia en las poblaciones atingidas por enfermedades olvidadas, pero seguramente está siendo un periodo de muchas barreras al acceso a la atención para enfermedad de Chagas. o



Fiocruz lidera investigaciones estratégicas para la implementación del acceso a la salud para la enfermedad de Chagas en Latinoamérica

Andréa Silvestre de Sousa¹, Alberto Novaes Ramos Jr.², Debbie Vermeij¹ y Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes¹

En medio al mayor desafío sanitario del mundo moderno - la pandemia de COVID-19 -, el 14 de abril del 2021 podrá recordarse por la intensa movilización y visibilidad para la enfermedad de Chagas (EC), con eventos y acciones relevantes en muchas partes del mundo. Destacamos, en el escenario brasileño y latinoamericano, el lanzamiento de dos importantes proyectos interconectados en su origen y que se han desarrollado como resultado de una construcción colectiva liderada por la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz) en conjunto con universidades públicas brasileñas - los proyectos IntegraChagas Brasil y CUIDA Chagas.



IntegraChagas Brasil es un proyecto estratégico propuesto y financiado por el Ministerio de Salud (MS) de Brasil, planificado como piloto para la iniciativa de Unitaid. Tiene como objetivo ampliar el acceso al diagnóstico y al tratamiento de la EC crónica en la atención primaria de salud (APS), basado en los métodos de investigación de implementación, bajo la coordinación del Instituto Nacional de Infectología Evandro Chagas (INI), Fiocruz, en asociación con la Universidad Federal de Ceará (UFC). El producto esperado es la generación de modelos de intervención que puedan ser replicados en otros escenarios del país.

Las ciudades brasileñas Espinosa y Porteirinha (en Minas Gerais), São Desidério (en Bahía), Igaracy (en Pernambuco) y São Luis de Montes Belos (en Goiás) fueron elegidos para esta acción pionera de atención y vigilancia para personas con EC crónica. Se espera detectar la enfermedad en 6.000 personas, entre adultos y niños, con potencial diagnóstico de EC. Ya se están articulando acciones de movilización social, incluyendo el apoyo a la creación de la Asociación de Portadores de la Enfermedad de Chagas de

Goiás, la más nueva asociación de Brasil. El proyecto será una oportunidad histórica para el fortalecimiento de las acciones de control de la EC en Brasil y del Sistema Único de Salud (SUS).

A su vez, el **proyecto CUIDA Chagas** - Comunidades Unidas para la Innovación, Desarrollo y Atención para la Enfermedad de Chagas - es una iniciativa financiada por Unitaid, con cofinanciación del Ministerio de Salud de Brasil y apoyo técnico de la OMS y la OPS, además de activa participación de la sociedad civil vía FINDECHAGAS. Coordinado por Fiocruz en asociación con su fundación de apoyo (Fiotec), CUIDA Chagas tiene como aliados al Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (INLASA) de Bolivia, el Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia y el Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (SENEPA) de Paraguay, además de la organización no gubernamental Fundación para Nuevos Diagnósticos Innovadores (FIND). La DNDi y la oficina brasileña de la organización Netherlands Hansen Relief (NHR) actúan como colaboradoras.

El objetivo general de CUIDA Chagas es contribuir a erradicar la transmisión congénita de la EC, ampliando y mejorando el acceso al diagnóstico, tratamiento y atención integral, por medio de abordajes innovadores y sostenibles en Bolivia, Brasil, Colombia y Paraguay. El protocolo de implementación se llevará a cabo en 32 territorios en los 4 países, por la acción estratégica de “diagnosticar, tratar y cuidar”. Se estima evaluar a 234.000 mujeres en edad fértil, sus bebés, niños y contactos domiciliarios, de manera activa, sistemática e integrada a los sistemas locales de salud. En la innovación, se validarán nuevos algoritmos diagnósticos de la EC crónica basados en test rápidos, y un nuevo esquema terapéutico con tratamiento corto de benznidazol será probado por ensayo clínico de Fase III.

Fiocruz reitera su responsabilidad y compromiso histórico al asumir el liderazgo de estas investigaciones. Estos proyectos abren un espacio fértil y colaborativo que puede contribuir como ejemplo para acciones transformadoras en el sector de la salud ante las críacas realidades sociales aún existentes en Latinoamérica. 

¹Instituto Nacional de Infectología Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil

²Universidad Federal do Ceará, Brasil

Resultados del ensayo BENDITA y los próximos pasos para la evaluación de nuevos tratamientos

Tayná Marques, Colin Forsyth y Fabiana Barreira, DNDi



Los resultados del estudio BENDITA se publicaron en abril de 2021 en *Lancet Infectious Diseases*. Patrocinado por la DNDi, el estudio de prueba de concepto de Fase II doble ciego con doble simulación se realizó en múltiples centros que forman parte de la Plataforma Chagas de Bolivia para la Atención Integral de la Enfermedad de Chagas, con apoyo de la Fundación Ciencia y Estudios Aplicados para el Desarrollo en Salud y Medio Ambiente (CEADES) y el Institut de Salut Global de Barcelona (ISGlobal). El estudio evaluó tratamientos más cortos e intermitentes con benznidazol (BZN), tanto en monoterapia como en combinación con fosravuconazol (E1224), en 210 participantes con la forma indeterminada crónica de la enfermedad de Chagas. Los participantes fueron aleatorizados en siete grupos: 300 mg de BZN al día durante dos, cuatro u ocho semanas; 150 mg de BZN al día durante cuatro semanas como monoterapia o en combinación con fosravuconazol; 300 mg de BZN semanalmente más fosravuconazol durante ocho semanas, o placebo. Los criterios de valoración primarios fueron la eliminación parasitológica sostenida a los seis meses de seguimiento y la incidencia/gravedad de los efectos secundarios, incluso los graves y los que resultaron en la interrupción del tratamiento. El seguimiento total se extendió hasta los 12 meses.

En todos los brazos de tratamiento, la eficacia medida por la eliminación parasitológica sostenida estuvo alta a los seis meses (83-89%) en la población con intención de tratamiento, con pocos abandonos a los 12 meses (78-89%). En total, hubo 15 efectos secundarios que resultaron en la interrupción permanente del tratamiento, pero ninguno de estos eventos u otros efectos secundarios graves ocurrió en el grupo que recibió 300 mg diarios de benznidazol durante dos semanas. Este resultado es particularmente alentador, ya que la reducción del tratamiento de los 60 días actuales a dos semanas, con una reducción concomitante de los efectos secundarios, podría facilitar

significativamente la adherencia de los pacientes y simplificar la gestión clínica para el personal sanitario.

Desde mediados de 2020, en conjunto con los socios Fundación Mundo Sano y ELEA-Phoenix, la DNDi ha liderado el desarrollo de un nuevo estudio para confirmar los prometedores resultados del brazo de BENDITA con 300 mg diarios por dos semanas. NuestroBen (Nuevo Esquema para Tratamiento con Benznidazol), un estudio de Fase III de no inferioridad, abierto, prospectivo y controlado tiene como objetivo confirmar la eficacia y seguridad de un tratamiento de dos semanas con 300 mg de benznidazol al día, en comparación con el tratamiento estándar de ocho semanas, con base en controles históricos, en pacientes adultos en la fase crónica de la enfermedad de Chagas sin evidencia de patología. El estudio se llevará a cabo en seis centros en Argentina. Ya se obtuvieron todas las aprobaciones y el reclutamiento está previsto para que comience en junio de 2021. La duración total del estudio se estima en 21 meses.

Otros estudios abordarán otras cuestiones, por ejemplo, si el efecto antiparasitario observado en BENDITA evita la transmisión congénita. Aportarán evidencias importantes los múltiples ensayos que están en curso o están siendo planeados, entre ellos TESEO, que se está realizando en Bolivia, BETTY (descrito en la edición de 2020 del boletín), y como parte del Proyecto CUIDA Chagas (abordado en esta edición), dirigido por la Fundación Oswaldo Cruz en consorcio con FIND, los Ministerios de Salud de Brasil, Bolivia y Colombia y con la colaboración de la DNDi. También serán necesarias investigaciones futuras para evaluar si algunos de los otros beneficios clínicos del modelo actual de tratamiento, como la disminución de la insuficiencia cardíaca y de la mortalidad observada en pacientes tratados en varios estudios longitudinales, o la cura serológica de las infecciones agudas, también pueden lograrse con regímenes de tratamiento alternativos. 

¿Es realista y factible la nueva hoja de ruta para enfermedades desatendidas?

Javier Sancho, Coalición Chagas

El pasado 28 de enero, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó la nueva hoja de ruta para las enfermedades desatendidas con el título: *Poner fin a la desatención para alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenibles*.

¿Por qué es importante?

Se trata de un esfuerzo por acordar y alcanzar metas y objetivos de impacto para prevenir, controlar y eliminar las enfermedades tropicales desatendidas (ETD) de 2021 a 2030. Esta hoja de ruta, aprobada por todos los países de la OMS, está en línea con los Objetivos de Desarrollo Sostenibles (ODS). Se trata de marco general sobre el que cada país debe desarrollar su propio plan nacional y adaptar esos objetivos a su contexto.

Se basa en tres pilares para fortalecer la respuesta de los programas de salud a las ETD: A. Acelerar la acción de los programas de salud orientados a indicadores de impacto. B. Intensificar los enfoques transversales. C. Un cambio en los modelos operativos y la cultura para facilitar la apropiación y empoderamiento de los países.

¿Cuáles son sus objetivos más destacados para 2030?

- 90% menos de personas que necesitan tratamiento para las ETD
- 100 países eliminan, al menos, una ETD
- 2 ETD erradicadas (dracunculosis y pian)
- 75% de reducción en la discapacidad ajustada a años de vida (DALYs) asociadas a las ETD

¿Cuáles son los objetivos generales para Chagas?

Chagas está en el grupo de enfermedades cuyo objetivo, en 2030, es que se hayan eliminado como problema de salud pública (esta precisión es importante, ya que es diferente a erradicarse o eliminarse totalmente). Se han establecido acciones críticas para la mejora de la respuesta de los sistemas de salud y del personal sanitario. En cifras, concretas:



- 15 países, en 2030, interrumpen la transmisión (por vía vectorial, maternoinfantil, transfusional, y por trasplantes)
- 75% de la población elegible con cobertura de tratamiento antiparasitario.

¿Es realista?

Hay que considerar que esta hoja de ruta fue diseñada entre 2018 y 2019, antes de que la pandemia de COVID-19 comenzase. No estamos seguros si todos los programas o los subprogramas de la enfermedad de Chagas conocen bien la hoja de ruta. En cualquier caso, ni los programas ni los sistemas de salud en el mundo están ahora en las mismas condiciones de entonces. Otro de los asuntos críticos es que se necesita un plan de revisión y captación de los recursos necesarios en cada país para que el plan sea viable.

¿Qué deben hacer los países?

Revisar la hoja de ruta y estudiar cómo adaptarla a sus propios planes nacionales con el ajuste necesario. La hoja de ruta establece varios períodos de revisión. El primero será en 2023. La participación activa de los países endémicos de Chagas será clave. Sería bueno que los países la analicen, conjuntamente, con las organizaciones que trabajan en la enfermedad y con grupos de personas afectadas. Siempre es mejor tener un plan con el máximo consenso global. ◯

Latencia parasitaria en la enfermedad de Chagas: ¿mito o realidad?

Fanny Escudié (DNDi), Eric Chatelain (DNDi) y John Kelly (London School of Hygiene and Tropical Medicine)

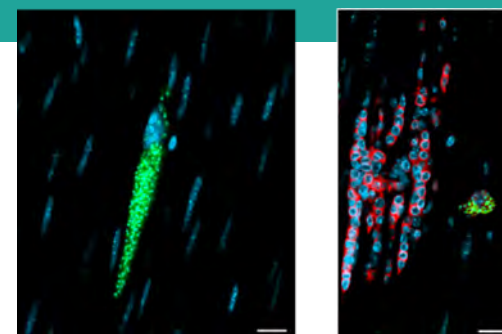
La latencia de una enfermedad es un fenómeno omnipresente mediado por una amplia gama de mecanismos que pueden contribuir al surgimiento de infecciones o cánceres patógenos a largo plazo. Los términos “persistente”, “latente” y “metabólicamente quiescente” se utilizan, a menudo indistintamente, para describir patógenos o células que existen en un estado que abarca una serie de características, desde la falta de cualquier actividad celular medible a varias formas de detención del crecimiento. El fenotipo de “persistencia” no implica la adquisición de mutaciones específicas; puede surgir estocásticamente o en respuesta a cambios ambientales (por ejemplo, falta de nutrientes, respuesta inmune del huésped), es reversible y a menudo se asocia con fallos en el tratamiento, siendo la tolerancia a antibióticos el ejemplo más estudiado.

La enfermedad de Chagas (EC), causada por el kinetoplástico *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), afecta a más de seis millones de personas, principalmente en América Latina. Dos fármacos nitroheterocíclicos antiguos, con perfiles de seguridad insatisfactorios y eficacia cuestionable, son los únicos tratamientos disponibles. Si bien hay muchas explicaciones posibles para fallos en el tratamiento de pacientes con CD (por ejemplo, el modo de acción y la distribución de fármacos, la genética del huésped y la biología del parásito), algún tipo de inactividad o restricción de replicación del *T. cruzi* se considera ampliamente un mecanismo que podría explicar la supervivencia del parásito a largo plazo y los resultados clínicos después del tratamiento. En este contexto, se ha identificado una forma no proliferativa de *T. cruzi* que es resistente al tratamiento *in vitro* con el fármaco de primera línea, benznidazol. Los datos deben interpretarse con precaución, ya que los reactivos utilizados para estudiar este fenómeno, como CellTrace Violet o EdU, pueden inhibir la proliferación de parásitos. Estudios recientes revelaron la complejidad de los ciclos de replicación y diferenciación de los parásitos (por ejemplo, la replicación intracelular de *T.*

cruzi es asincrónica dentro de cada célula del huésped) y confirmaron la existencia *in vivo* de parásitos con una morfología “no clásica”. Las células infectadas que contienen parásitos en varios estados metabólicos (entre ellos posiblemente la latencia) pueden exhibir heterogeneidad en términos de susceptibilidad a los medicamentos. Además, se ha demostrado que la proliferación de parásitos varía durante la infección: la replicación parece ser más lenta en la etapa crónica de infección y es independiente del tipo de tejido. Finalmente, los sitios clave de infección por *T. cruzi* en ratones durante la etapa crónica son el tracto gastrointestinal (miocitos musculares lisos en el colon y estómago) y la piel, con la propensión a persistir en el músculo esquelético, siendo dependiente de la cepa.

Nuestro conocimiento limitado de la biología del *T. cruzi*, en particular los procesos mecanicistas asociados con su persistencia, han perjudicado el progreso en el desarrollo de mejores tratamientos para la EC. La caracterización molecular y fenotípica de las poblaciones de parásitos *T. cruzi* utilizando tecnologías avanzadas, como la secuenciación de ARN de células individuales, imágenes de tejidos e imágenes de alto contenido, es esencial para facilitar el diseño de ensayos adecuados y respaldar nuevos paradigmas de descubrimiento de fármacos. De hecho, hasta este momento, la pregunta sigue siendo: ¿Los *T. cruzi* persistentes latentes son parte del rango de la tasa de crecimiento —parásitos de replicación rápida a lenta que incluye la latencia transitoria— o representan un fenotipo específico que forma parte del ciclo de vida del parásito (como sucede con *Plasmodium falciparum* o *Toxoplasma gondii*)?

Dada la escasez de recursos para el desarrollo de fármacos para la EC, la declaración “Compartir conocimiento en lugar de latencia” sigue siendo más importante que nunca para la comunidad de investigación de Chagas. ◯



El tracto gastrointestinal es un sitio importante de persistencia del parásito durante las infecciones crónicas de *Trypanosoma cruzi* en ratones. Las imágenes muestran miocitos musculares lisos del colon infectados por parásitos. Los amastigotes intracelulares son verdes; la tinción con DAPI (azul) identifica los núcleos de células del huésped. En la imagen de la derecha se observa una intensa respuesta inmune caracterizada por el significativo reclutamiento de células T al sitio de la infección (teñido de rojo; anti-CD3). El “nido” de parásitos en la imagen de la izquierda parece ser invisible para el sistema inmunológico. Se desconocen las razones de esta respuesta diferencial, que facilita la persistencia del parásito.

Predicción de cura parasitológica en niños infectados por *Trypanosoma cruzi* utilizando un nuevo ensayo serológico multiplex (Multi-Cruzi)

Maan Zrein, infYnity-biomarkers
Jaime Altcheh, Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez
Eric Chatelain, DNDi

Hace más de 100 años, Carlos Chagas descubrió que la enfermedad de Chagas (EC), que hoy afecta a más de seis millones de personas, es causada por los parásitos *Trypanosoma cruzi*. Gracias a la introducción de pruebas de detección por serodiagnóstico en la década de 1940, finalmente se demostró la extensión de las infecciones por *T. cruzi* en toda América Latina. Pese a todos estos importantes descubrimientos e iniciativas multinacionales, los pacientes todavía carecen de acceso a tratamientos farmacológicos adecuados. Además, aún es difícil brindar un asesoramiento adecuado a los pacientes después del tratamiento farmacológico. De hecho, el consenso actual sobre la cura parasitológica es el monitoreo de la conversión de serología positiva a negativa. Sin embargo, la seroconversión con pruebas estándar puede tardar muchos años o décadas en adultos, lo que dificulta la evaluación de la eficacia del tratamiento en el marco de los ensayos clínicos estándar. Por lo tanto, una prueba para evaluar oportunamente la cura parasitológica es de alta prioridad.

Utilizando un nuevo inmunoensayo multiplex Multi-Cruzi, la DNDi, infYnity Biomarkers (Francia) y el servicio de parasitología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (Buenos Aires, Argentina) han demostrado que el ensayo Multi-Cruzi ELISA puede ayudar a elucidar la cura parasitológica en niños infectados por *T. cruzi* (*Lancet Infectious Diseases*: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30729-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30729-5)). En este estudio se examinaron bebés y niños infectados por *T. cruzi*. La ventaja de estudiar la serología de esta población es que los niños se vuelven seronegativos más rápido que los adultos, por lo que observamos la cinética del declive de anticuerpos y el potencial efecto de tratamiento en la serología. Mostramos que el Multi-Cruzi ELISA, gracias a su naturaleza multiparamétrica (15 parámetros distintos), presenta información serológica precisa (ver figuras a continuación que ilustran un cambio discreto pero medible en la firma serológica; estos cambios no son detectables por los inmunoensayos convencionales). En combinación con un algoritmo matemático, el



ensayo Multi-Cruzi puede predecir la cura parasitológica en niños infectados por *T. cruzi* mucho antes que un ensayo ELISA convencional. La prueba destaca el concepto de “firmas serológicas” y puede llegar a representar un cambio de paradigma en la previsión de resultados serológicos después del tratamiento en individuos infectados por *T. cruzi*.

Con base en estos resultados, nuestro nuevo objetivo es transponer el modelo predictivo aplicándolo y ajustándolo para los adultos, lo que podría allanar el camino para esta estrategia original de acompañamiento de la eliminación del parásito después del tratamiento. Estamos buscando

muestras clínicas bien caracterizadas de estudios de seguimiento retrospectivos. Como parte del programa de identificación/validación/investigación de biomarcadores de la DNDi, estamos en contacto con la Plataforma Chagas y toda la comunidad clínica y diagnóstica de Chagas para obtener y probar muestras de pacientes de Chagas utilizando el ensayo Multi-Cruzi y el algoritmo de interpretación desarrollado. El ensayo Multi-Cruzi se utilizará en el laboratorio del Dr. Jaime Altcheh a partir del segundo trimestre de 2021. Si el ensayo confirma una mejora significativa de tiempo sobre el método de referencia estable-

cido, se lo podría introducir en los protocolos de ensayos clínicos de evaluación de fármacos en curso/futuros.

Paralelamente, estamos explorando el uso del ensayo Multi-Cruzi en animales de laboratorio infectados experimentalmente e investigando en mayor profundidad si la eliminación del parásito evaluada por bioluminiscencia y PCR está asociada con una reducción de la firma serológica. Luego, los resultados positivos podrían tender un puente entre las pruebas preclínicas y clínicas de nuevos fármacos para la EC y mejorar el valor traslacional del modelo experimental para la enfermedad de Chagas. ○

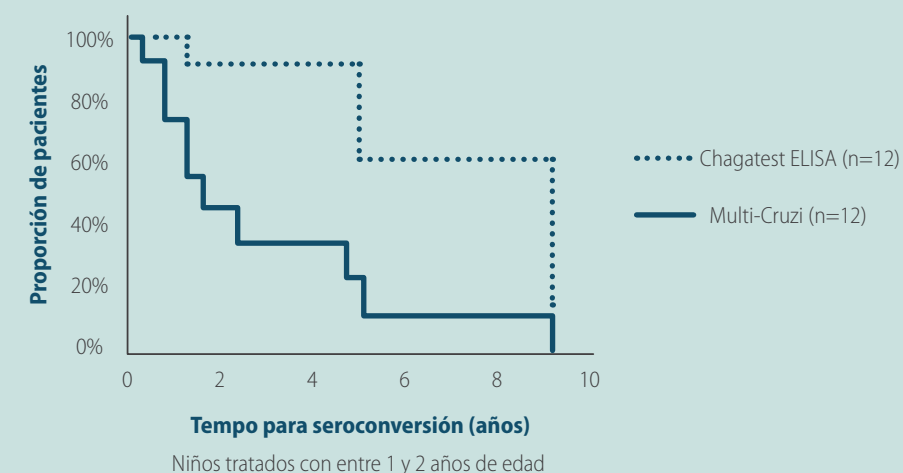
Evolución del patrón serológico durante el seguimiento de un niño tratado

Paciente 1290; edad en el tratamiento: 1 año y 8 meses; fecha de inicio del tratamiento: 19/12/2011

Pretratamiento	1 año e 2 meses después del tratamiento	4 años e 6 meses después del tratamiento
Fecha de la muestra: 26/12/2011	Fecha de la muestra: 22/03/2013	Fecha de la muestra: 19/07/2016

Disminución de anticuerpos después del tratamiento

Tiempo para serorreversión/predicción de serorreversión en niños tratados para *T. cruzi* monitoreadas con Chagatest y Multi-Cruzi



Algoritmo para evaluar la respuesta luego del tratamiento con drogas antiparasitarias en Chagas crónico

Yanina Sguassero, Centro Rosarino de Estudios Perinatales - CREP
Cristina Cuesta, Facultad de Ciencias Económicas y Estadística - UNR

Serología	PCR	Interpretación	Conducta
POS	POS	FALLA TERAPÉUTICA	Nuevo tratamiento*
POS	NEG	Probable (éxito/fracaso)	Control anual
NEG	POS	Repetir serología y PCR a la semana	Según nuevo control
DISC	NEG	Probable éxito	Control anual
NEG	NEG	ÉXITO TERAPÉUTICO	Control anual (3 años consecutivos)

Serología
POS = Reactivo
NEG = Não reactivo

PCR
POS = DNA detectable
NEG = DNA no detectable

* Selección de droga antiparasitaria según evaluación de adherencia.

En el marco de la XXXI Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Protozoología, la Plataforma de Investigación Clínica de Chagas organizó un taller con el objetivo de trabajar hacia la construcción de una herramienta para facilitar el proceso de decisión frente a la evaluación de respuesta al tratamiento antiparasitario en personas con Chagas crónico a nivel de los servicios de atención en salud. A continuación, se resumen los ejes temáticos abordados, la evidencia utilizada y las conclusiones del taller.

La Organización Mundial de la Salud recomienda el tratamiento etiológico con drogas tripanocidas (benznidazole y nifurtimox) en personas con Chagas crónico. La indicación de tripanocidas tiene como objetivo lograr el bienestar de la persona y que se mantenga en el mismo estadio clínico que se encontraba al momento del tratamiento. La probabilidad de demostrar la "cura" (desaparición de anticuerpos anti *T. cruzi*) es mayor cuando menor es la edad al inicio del tratamiento y mayor es el tiempo transcurrido entre el tratamiento y el control. La probabilidad de demostrar la "falla" (detección de ADN parasitario circulante) aumenta cuando es mayor la frecuencia de pruebas de PCR realizadas.

Se propusieron categorías de respuesta al tratamiento según resultados de pruebas serológicas y de biología molecular, así como su interpretación a la luz de la incertidumbre inherente y las conductas asociadas.

A continuación, estas mismas categorías de respuesta se completaron utilizando los resultados de ELISA y PCR en poblaciones pediátrica (a partir de 12 meses de edad) y adulta (> 19 años) tratadas con benznidazol y nifurtimox que fueron extraídos de una revisión sistemática con metaanálisis de datos de participantes individuales en cinco países (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile y Paraguay).

En base a las categorías consideradas, y teniendo en cuenta tanto la experiencia personal como la evidencia disponible, los participantes del taller trabajaron en grupos con la consigna de bosquejar a mano alzada un diagrama de flujo que incluya los pasos a seguir durante el seguimiento de personas con Chagas crónico luego del tratamiento.

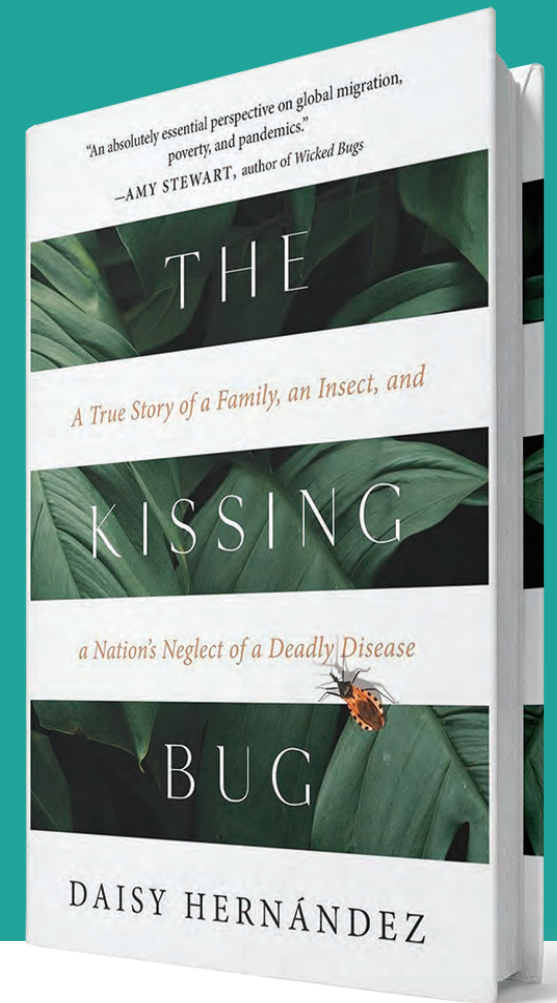
Se destacan las siguientes conclusiones del taller:

- Se sugirió diferenciar entre zona endémica y no endémica, especialmente para los casos dudosos en lo que habría que repetir el laboratorio.
- Se consideró al rango etario de 1-19 años como muy amplio, siendo las categorías de <2, 2-12, >12 años más ajustadas a un patrón de respuesta ya que, por ejemplo, los niños del último grupo tendrían una respuesta similar a la de los adultos tratados.
- Se destacó el valor de la PCR expresando los resultados de forma cualitativa (detectable o positiva y no detectable o negativa) como suficiente para la práctica clínica.
- Se discutió la factibilidad de utilizar resultados de dos pruebas serológicas y una prueba molecular en paralelo y definir un algoritmo clínico tentativo para luego desarrollar un árbol de decisión (estadística inferencial), el cual se encuentra actualmente en desarrollo. ◦

La historia de un insecto, una familia y una enfermedad desatendida

Daisy Hernández¹

A continuación se muestra un extracto del nuevo libro de Daisy Hernández, una autora galardonada cuya familia se vio afectada por la enfermedad de Chagas.



La primera vez que le molestó el corazón, Carlos tenía quince años. No sabía que el problema era el corazón. Solo sabía que sentía ganas de llorar y quería estar solo, algo extraño para él. Tenía una familia numerosa. Le encantaba convivir con sus padres, hermanos y hermanas. Vivían en una casa de un dormitorio en una zona rural de Centroamérica, una casa hecha de paja, que les protegía del sol ardiente. Su padre era agricultor y su madre, mamá Tila, cuidaba los pollos, limpiaba y preparaba comidas y criaba a los niños. La guerra civil había empezado hacía cinco años; se conocían los escuadrones de la muerte y habían asesinado a cuatro estadounidenses, entre ellos tres monjas. Pero ese día, cuando Carlos fue hasta el río para estar solo, no lloraba por la guerra.

Había sido un niño feliz, entonces se preguntaba por qué se sentía tan triste todo el tiempo y por qué el corazón a veces le latía

furiosamente en el pecho, como un pájaro atrapado. No quería contarle a su madre sobre su corazón y su tristeza. Hubo ocasiones en que mamá Tila conversó con él, pero no lograba concentrarse en lo que ella decía. Ella pensó que él le estaba faltando el respeto. Su padre también lo notó. Carlos no quería trabajar en el campo. Quería pasar el tiempo acostado. Su padre intentó hablar con él y, cuando no dio resultado, le pegó. Lo que tampoco resultó. Sus hermanos intentaron razonar con él. Nada ayudó. Carlos fue hasta el río y lloró. Pensó: debe ser la adolescencia.

Luego, empezó a caerse.

Tenía 19 años y un día, mientras caminaba, se cayó boca abajo. El corazón le latía con toda la fuerza contra las costillas. ¿Qué le estaba pasando? En donde vivía en Centroamérica, tener acceso a un médico era un lujo. Se puso de pie y siguió adelante. ➤

¹Periodista estadounidense, ha escrito un libro sobre la enfermedad de Chagas que se publicó el 1° de junio de 2021. *The Kissing Bug: A True Story of an Insect, a Family and a Nation's Neglect of a Deadly Disease* (Tin House) narra la historia de la familia de la autora y cómo la afectó la enfermedad de Chagas, así como lo que aprendió sobre el impacto de la enfermedad en familias de los Estados Unidos. Para saber más sobre su trabajo, puedes visitar a www.daisyhernandez.com. A continuación, un extracto del libro sobre la historia de un paciente, en traducción libre.

Al escucharlo a Carlos, recordé la exhortación familiar: “Escucha a tu corazón.” Pero nadie nos explica que el corazón tiene su propio idioma, con su sintaxis y vocabulario. Escucha a tu corazón, pero ¿quién te enseña que el corazón pega un grito de alarma agotándose, forzando a los pulmones, dejándote fatigado cuando aún eres adolescente?

...

La palabra que Carlos más usaba al hablar conmigo era “dañado”. Lo había oído de varios médicos a lo largo de tres décadas.

Me dijo: “Ahí fue cuando detectaron que mi corazón estaba dañado.” Tenía veinte años y se desplomó en el hospital mientras visitaba a su madre. Alrededor de un año después, el médico explicó que su insuficiencia cardíaca había llegado a un punto en el que necesitaba un marcapasos. El primero. Dos marcapasos y más de veinte años después, necesitaría una máquina, la LVAD. “El corazón estaba muy dañado”, me explicó. “El marcapasos ya no ayudaba.”

Durante la mayor parte de su vida, Carlos no sabía que tenía la enfermedad de la chinche. En 2011, a la edad de 42 años, estaba en su segundo marcapasos cuando emigró a Nueva Jersey y tuvo un hijo. Un año más tarde, después de separarse de la madre de su hijo, se mudó a Boston, donde su hermano Elías había conseguido trabajo en una fábrica de refrescos. Allí Carlos pretendía comenzar su vida después de la separación, pero por la noche, cuando trataba de dormir, sentía que estaba bajo el agua, con el pecho hecho un río en el que el agua subía. Se despertaba gritando: “¡Me estoy ahogando! ¡Me estoy ahogando!”

Carlos pasó a dormir en una silla para evitar la sensación de ahogamiento y para no despertar a Elías, que trabajaba en el

turno nocturno y llegaba a casa a las tres de la mañana. Pero nadie logra dormir sentado tantas noches. Por fin, Carlos accedió a ir a urgencias del hospital más cercano. Los médicos le dijeron que el daño ya estaba demasiado extendido. Carlos no necesitaba otro marcapasos, sino un corazón nuevo.

Un médico en Boston sospechó del corazón de Carlos. Debe haber pensado: “¿Por qué un hombre sano de unos cuarenta años tendría insuficiencia cardíaca terminal?” El médico conocía la enfermedad de las chinches y le mostró a Carlos fotos del insecto triatomina. Le preguntó si alguna vez había visto uno, tal vez cuando era niño. Carlos asintió. Sí, claro. Los veía por todas partes en su casa. “Estaba llena de chinches”, me dijo en su sala de estar junto a la ventana.

De niño, Carlos se despertaba con ronchas en los brazos y piernas, evidencias de dónde se habían deleitado las chinches durante la noche. Si hubiera sido tratado de niño con uno de los dos medicamentos disponibles para esta enfermedad, probablemente no habría necesitado un trasplante de corazón décadas después. En Boston, me dijo, el médico le comunicó que tenía la enfermedad casi treinta años después de haber sentido por primera vez latidos cardíacos irregulares cuando era niño.

Una vez más recordé las palabras del médico argentino Jaime Altech: “Cada adulto con Chagas es un niño que no fue tratado.”

Con la necesidad de un trasplante de corazón e incapaz de trabajar, Carlos se mudó a Maryland con Elías. Allí tenían dos hermanos que trabajaban como obreros. Pensaron que Elías podría conseguir empleo con facilidad. Los hermanos dividirían los gastos de un apartamento de un dormitorio y esperarían el nuevo corazón de Carlos - no dudaban de que llegaría. ○

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.dndi.org

Oficina central

15 Chemin Camille-Vidart 1202
Ginebra, Suiza
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
Angela Boatwright
DK Lee
Felipe Abondano
João Roberto Ripper
Vinicius Berger

Traducción

Carolina Alfaro

Revisión

Carolina Alfaro
Karla Menezes

**Diseño gráfico
y diagramación**
Alerta!design