

Nº 13
Septiembre 2023

Informativo

Plataforma de Investigación
Clínica en Enfermedad de Chagas



Celebrando 20 años de trabajo colaborativo para brindar mejores tratamientos a personas con enfermedad de Chagas

La Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas fue lanzada en 2009 para abordar las brechas de investigación de esta enfermedad desatendida que causa hasta 14.000 muertes cada año, especialmente en América Latina. Al igual que en otras enfermedades desatendidas, los recursos disponibles para avanzar en la investigación suelen ser limitados. Por lo tanto, se necesita un espacio que reúna a diferentes personas para que se puedan identificar colectivamente barreras y estrategias y aunar conocimientos, experiencias y recursos hacia objetivos comunes.

La Plataforma Chagas es, ante todo, una red de personas de todo el mundo que comparten el compromiso de mejorar la vida de las personas con la enfermedad de Chagas y, al mismo tiempo, garantizar que la enfermedad en sí y las personas afectadas por ella sigan siendo visibles para el mundo. La Plataforma es una amplia red que incluye a más de 460 miembros de asociaciones de pacientes, representantes de gobiernos, profesionales de la salud y expertos en todos los aspectos de la enfermedad de Chagas, desde el descubrimiento de fármacos hasta el diagnóstico, y desde la investigación clínica hasta las ciencias sociales, que representan más de 150 organizaciones de 23 países.

En 2023, DNDi celebra 20 años trabajando para asegurar que las personas más vulnerables tengan acceso a los productos de la mejor ciencia. Estamos en un momento de reflexión sobre las muchas lecciones aprendidas recientemente en la salud global, desde la aceleración sin precedentes de los procesos de desarrollo de medicamentos, incluso una mayor conciencia global sobre el papel del racismo estructural en los resultados de salud, hasta una comprensión renovada de la crucial importancia de la cooperación internacional para superar desafíos de salud pública. ¿Cómo se pueden aplicar estas lecciones a Chagas para ayudarnos a alcanzar las ambiciosas metas propuestas por la OMS para controlar la enfermedad como un problema de salud pública hasta 2030?

Se está avanzando hacia mejores opciones diagnósticas y terapéuticas, así como hacia una mayor visibilidad de las personas con Chagas, pero aún quedan muchos desafíos difíciles. La Plataforma Chagas seguirá brindando un espacio para la cooperación interdisciplinaria, internacional y de múltiples partes interesadas. o

Reflexiones sobre la Plataforma Chagas en los 20 años de DNDi

Isabela Ribeiro y Sergio Sosa-Estani (DNDi)

Desde su fundación, la DNDi priorizó la enfermedad de Chagas, enfocando la investigación de nuevos compuestos y el reposicionamiento de otros fármacos. Un momento clave fue el envío de una carta por varios investigadores a Simon Croft, director de investigación y desarrollo, en 2005, proponiendo la actuación de la DNDi para abordar una brecha significativa en aquel momento: la falta de una formulación pediátrica. La carta impulsó una evaluación exploratoria por la DNDi y varios intercambios con distintos referentes, culminando en una reunión en Rio de Janeiro en 2006 con diferentes expertos. La DNDi empezó entonces a apoyar un proyecto del Laboratorio Federal de Pernambuco (LAFEPE) para el desarrollo de una formulación pediátrica y, en paralelo, se exploraron azoles, una clase promisoría de medicamentos, a través de estudios preclínicos y clínicos.

Para desarrollar exitosamente la formulación pediátrica y nuevos ensayos clínicos, era necesario abordar una serie de otras cuestiones relacionadas. En reuniones técnicas se discutieron el escenario epidemiológico, la necesidad de una herramienta de estimación de demanda de tratamientos, limitaciones en el diagnóstico y el modelo farmacocinético, entre otros aspectos. Se obtuvieron productos importantes de esas discusiones iniciales: una herramienta de estimación de demanda y el primer Perfil del Producto Deseado (PPD) para un tratamiento. Durante una de las reuniones más claves, se logró una mejoría importante de la dinámica cuando se cambió el idioma del inglés al castellano. Para posibilitar la conducta de estudios clínicos, se publicó un método para la medición de respuesta terapéutica y se discutió sobre los diseños de estudios preclínicos y clínicos más adecuados, que han sido adaptados por la mayoría de los ensayos clínicos sobre Chagas desde entonces.

También se identificó la necesidad de tener un espacio compartido donde los varios socios y otros actores pudieran discutir estratégicamente posibles soluciones. La DNDi ya tenía por entonces una experiencia positiva con plataformas de enfermedades en África, y se pensó que este modelo podría funcionar en el contexto de Chagas. La Plataforma Chagas fue formalmente lanzada en 2009 en Uberaba, Brasil. Una de las contribuciones más importantes de la DNDi y la Plataforma Chagas fue la reunión de diferentes áreas de conocimiento. La comunidad científica de Chagas fue compuesta principalmente de académicos en ese tiempo. La DNDi y la Plataforma integraron expertos de otros sectores, tales como agencias regulatorias y la industria farmacéutica. También ofreció un espacio para la discusión de temas de acceso con asociaciones de pacientes y decisores de los Programas de Salud, entre otros actores.

La diversidad de voces ha crecido, enriqueciendo la Plataforma y la investigación científica, aunque hay mucho campo para mejorar para que la investigación centrada en el paciente sea una práctica sistemática más allá de un discurso.

Hoy la Plataforma representa un modelo eficiente y adaptado al contexto de Chagas que ha sido un ejemplo para plataformas de otras enfermedades en la DNDi, como también ha aprendido de ellas. Sigue proporcionando un espacio esencial que reúne las distintas perspectivas de la comunidad global de Chagas. ◯



Sumario

- 02 EDITORIAL
- 03 COORDINACIÓN ENTRE LOS ENSAYOS CLÍNICOS BENLATINO Y NUESTROBEN
- 04 "NUEVAS ALTERNATIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS": UN PROGRAMA PARA ENCONTRAR NUEVOS MEDICAMENTOS CONTRA EL *TRYPANOSOMA CRUZI*
- 05 DIAGNÓSTICO MOLECULAR TEMPRANO DE CHAGAS VERTICAL: TRANSFERENCIA A MATERNIDADES DE INSTITUCIONES DE SALUD PÚBLICA EN AMÉRICA LATINA
- 06 PARACHUTE-HF, UN ESTUDIO CLÍNICO DE CARDIOPATÍA CHAGÁSICA CRÓNICA
- 07 "RED ATENDIENDO CHAGAS": UN NEXO ENTRE LOS PACIENTES Y LOS PROFESIONALES DE LA SALUD
- 08 PLATAFORMA FARMACOMÉTRICA DE CHAGAS
- 10 IMPLEMENTACIÓN DE LA NOTIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS CRÓNICA EN BRASIL: ACTUALIZACIONES Y DESAFÍOS
- 12 SEROPREVALENCIA Y EVALUACIÓN CLÍNICA DE INFECCIÓN POR *TRYPANOSOMA CRUZI* EN TRES ESTADOS ENDEMICOS A LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN VENEZUELA
- 13 MANIFIESTO DE BOGOTÁ: SEIS COMPROMISOS PARA LA ELIMINACIÓN DEL CHAGAS COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA
- 14 #VOCESDELCHAGAS: PROCESO Y PROTAGONISTAS

Coordinación entre los ensayos clínicos Benlatino y NuestroBen

Tayná Marques (DNDi), Israel Molina (Vall d'Hebron Research Institute - VHIR) y Colin Forsyth (DNDi)



El tratamiento actual para las personas con enfermedad de Chagas presenta varios obstáculos importantes, como su larga duración y los efectos secundarios frecuentes, que hacen que alrededor del 20% de los pacientes lo interrumpan. Además, requiere pruebas de laboratorio y numerosas consultas médicas. Esto genera complicaciones para los proveedores de servicios de salud y puede dificultar la adherencia terapéutica de los pacientes. Por el contrario, un tratamiento más corto y seguro podría mejorar el acceso y permitir ampliar más fácilmente los programas para la enfermedad de Chagas.

Varios ensayos clínicos han explorado recientemente o están explorando regímenes alternativos de benznidazol (BZN) y/o nifurtimox, entre ellos TESEO, BETTY, MULTIBENZ y EQUITY. Además, se vislumbran dos nuevos ensayos clínicos de Fase III de tratamientos más cortos de benznidazol. El primero, Benlatino, está dirigido por la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz) como parte del proyecto CUIDA Chagas, financiado por UNITAID en Bolivia y Colombia. El otro, NuestroBen, es patrocinado por ELEA Phoenix S.A., bajo la gestión técnico-científica de la DNDi, en seis sitios clínicos en Argentina. Ambos estudios están evaluando tratamientos de 2 y 4 semanas con benznidazol (100 mg TID) en comparación con el régimen estándar de 8 semanas (100 mg TID).

Durante una reunión técnica en mayo de 2022 organizada por la DNDi, en la cual los investigadores discutieron preguntas clave sobre la investigación de nuevos tratamientos con benznidazol y nifurtimox para la enfermedad de Chagas, una de las principales recomendaciones fue explorar la posibilidad de alinear los dos estudios para aumentar la potencia y la comparabilidad, entre otras ventajas. Posteriormente, los investigadores de ambos estudios tuvieron varias discusiones importantes y acordaron lo siguiente:

- población de estudio de adultos en la fase crónica de la enfermedad de Chagas con la forma indeterminada o progresión cardíaca leve;
- armonización de todos los puntos temporales de PCR durante los primeros 12 meses de seguimiento: 1, 4, 6, 8 y 12 meses después de finalizado el tratamiento;
- resultados cualitativos seriados de PCR como seis resultados negativos: prueba de PCR duplicada de tres extracciones de ADN independientes de alícuotas de muestras de sangre de 5 ml tratadas con guanidina por visita;
- uso del mismo kit de PCR comercial (NatChagas de Fiocruz), y control de calidad entre los laboratorios centrales de ambos estudios coordinados por Fiocruz;
- mismo esquema de dosificación (comprimido de 100 mg tomado tres veces al día);
- uso de un análisis con "préstamo dinámico", en que los resultados de eficacia de cada estudio tomen prestados datos del otro estudio. Los datos propios de cada estudio tendrán un mayor peso durante el análisis.

En este sentido, los diseños de estudio se volvieron comparables en términos de población de estudio, análisis estadístico y todo lo relacionado con la realización de la PCR como el criterio de valoración primario de ambos estudios. Ambos diseños fueron presentados durante la Reunión Plenaria de la Plataforma de Investigación de Chagas en Bogotá el 23 de septiembre de 2022, donde se anunció el plan para coordinar los estudios. Cada estudio seguirá funcionando de manera independiente; no obstante, el acuerdo para coordinar los puntos anteriores ayudará a generar una evidencia científica sólida para justificar la posible adopción de un nuevo tratamiento con BZN para la enfermedad de Chagas en América Latina. ◯

“Nuevas Alternativas para el Tratamiento de Enfermedades Infecciosas”: un programa para encontrar nuevos medicamentos contra el *Trypanosoma cruzi*

Bertha J. Espinoza Gutiérrez, (Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México)

Se ha formado un grupo multidisciplinario de investigadores en el Instituto de Investigaciones Biomédicas y otros institutos de investigación de la Universidad Nacional Autónoma de México para estudiar nuevos medicamentos y tratamientos para enfermedades infecciosas. El programa “Nuevas Alternativas para el Tratamiento de Enfermedades Infecciosas” cuenta con el apoyo de la Coordinación de Investigación Científica de la Universidad y, en el caso de la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis, del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACyT, 160671).

Nuestros colaboradores de diferentes institutos son especialistas en la purificación de compuestos naturales de la flora nacional, desde la investigación de plantas locales y el trabajo de campo para su recolección hasta el trabajo de laboratorio para obtener compuestos puros. Del mismo modo, otros grupos pueden sintetizar nuevas moléculas. Se utiliza la química computacional para seleccionar moléculas con las características necesarias para unirse a un objetivo de interés. Además, este proyecto modifica medicamentos que están disponibles en el mercado, lo que ayuda enormemente a avanzar en su posible aplicación, puesto que son medicamentos que ya están autorizados por las agencias reguladoras.

Una vez que se obtiene una molécula, se realizan en paralelo pruebas de su actividad contra el patógeno y pruebas de la actividad citotóxica contra las células de mamíferos. Para evaluar las actividades *in vitro*, el grupo utiliza varios ensayos estandarizados, como el ensayo de viabilidad MTT, la reducción del crecimiento y la observación de cambios morfológicos y estructurales a través de microscopía electrónica de transmisión, entre otros.

Cuando se obtienen resultados prometedores con relación al efecto de un nuevo compuesto a concentraciones adecuadas de CL50, hay que hacer pruebas en modelos *in vivo*. Nuestro grupo cuenta con valiosos modelos de infección de *T. cruzi* y *Leishmania sp.* en roedores.



Un ejemplo de un compuesto prometedor de origen natural encontrado por nuestro grupo es mammea A/BA, obtenido del árbol *Caluphyllum brasiliense*, que demostró una potente acción sobre los epimastigotes y tripomastigotes de *T. cruzi* (LC50 13.4 μ M y 17.6 μ M, respectivamente), así como una reducción de la infección parasitaria *in vitro*. Este compuesto produce estrés oxidativo en el parásito, cambios en el ciclo celular y apoptosis inducida, como lo demuestran los estudios bioquímicos y la microscopía electrónica de transmisión.

Además, un fármaco modificado de anfotericina B, llamado A21, ha sido muy eficaz en combinación con el benznidazol para impedir el daño y la muerte causados por una cepa virulenta de *T. cruzi* en ratones. Se ha obtenido una patente para este compuesto.

Actualmente se están realizando más estudios con estos compuestos. Esperamos que este esfuerzo conjunto pronto nos permita encontrar otros compuestos efectivos contra esta infección que afecta a amplios sectores de las poblaciones de América Latina. 

Diagnóstico molecular temprano de Chagas vertical: transferencia a maternidades de instituciones de salud pública en América Latina

Silvia Longhi (INGEBI-CONICET), Lady García-Casares (INGEBI-CONICET), Arturo Muñoz-Calderón (INGEBI-CONICET), Julio Alonso-Padilla (CIBERINFEC, ISGlobal y Hospital Clínic – Universidad de Barcelona), Alejandro G. Schijman (INGEBI-CONICET) y Chagas-LAMP group



El control de la transmisión materno-fetal del *Trypanosoma cruzi*, causante de Chagas vertical (ChV), es prioridad en la salud pública, pues esta forma de transmisión es preeminente donde se ha logrado el control vectorial o en regiones no endémicas, siendo la infección identificable al nacimiento y, lo más importante, tratable.

En el marco de los proyectos Chagas-LAMP G2020-2030, un consorcio público-privado internacional financiado por GHIT y cofinanciado por la Fundación Mundo Sano, y Subvenciones TDR (LEG 22-0062), de la OPS, estamos evaluando la metodología de amplificación isotérmica mediada por asas (LAMP) para el diagnóstico molecular rápido de ChV utilizando un método de extracción de ADN ultrarrápido, adaptable a laboratorios ubicados en maternidades en áreas endémicas. Se establecieron los procedimientos operativos estándares (POE) para realizar la detección de la infección a partir de un pequeño volumen de muestra de sangre anticoagulada con heparina (30 μ l) y de sangre obtenida en papel de filtro FTA, siguiendo el procedimiento de los programas de pesquisa neonatal. Ambos POEs fueron transferidos a cinco maternidades de Bolivia, dos de Paraguay y cuatro de Argentina.

Todas las capacitaciones consistieron en tres instancias, que incluyeron: una primera aproximación teórica de la técnica y sus reactivos; un día de trabajo de laboratorio con muestras de paneles artificiales, compuestos por sangre humana seronegativa para *T. cruzi* inoculada con cantidades conocidas de parásitos obtenidos por cultivo *in vitro*, para evaluar el desempeño de cada operador en cada uno de los laboratorios adoptantes de la metodología; y en el tercer día cada operador entrenado procesó muestras de sangre de bebés nacidos de mujeres infectadas con *T. cruzi*, enrolados en el marco de estos proyectos, con las que se pudo evaluar la interpretación de los resultados y el reporte correspondiente en la base de datos.

Además, se construyeron paneles de aptitud como sistema de control externo de calidad del LAMP para los laboratorios adoptantes, que permitirán la evaluación global del desempeño de los equipos y de la técnica en terreno.

Conclusión: se transfirió la metodología LAMP para diagnóstico de ChV a maternidades de áreas endémicas, donde se halla en proceso de validación clínica. De demostrarse una certeza diagnóstica similar a la de la PCR en tiempo real, esta metodología podría ser incorporada al algoritmo diagnóstico como alternativa altamente sensible y rápida para la detección temprana de ChV. 

PARACHUTE-HF, un estudio clínico de cardiopatía chagásica crónica

Caroline Demacq, Claudio Gimpelewicz y Renato Lopes, en nombre del equipo de PARACHUTE-HF



La cardiopatía chagásica crónica (CCC) es la manifestación clínica más grave y la principal causa de muerte por enfermedad de Chagas. Se estima que aproximadamente el 20-30% de las personas afectadas desarrollarán CCC. Sin embargo, considerando las limitaciones en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas, la prevalencia real de la CCC puede estar subestimada. No es raro que el diagnóstico ocurra cuando el paciente ya tiene una forma avanzada de la enfermedad y presenta señales y síntomas de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o arritmias graves. La muerte súbita cardíaca puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Además, no existe un biomarcador para identificar a los individuos con mayor riesgo de progresión a CCC.

En comparación con otras etiologías de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr), la CCC se presenta a una edad más temprana y con menos comorbilidades asociadas, como hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, tiene mayores tasas de mortalidad y hospitalización, una alta prevalencia de accidentes cerebrovasculares y arritmias que requieren la implantación de dispositivos, y una peor calidad de vida relacionada con la salud. Es importante destacar que esta población no está bien representada en los estudios clínicos de fármacos cardiovasculares y el tratamiento actual se basa en extrapolaciones de otras etiologías.

Teniendo en cuenta esta gran necesidad no satisfecha, Novartis, en cooperación con el Instituto Brasileño de Investigación Clínica, una organización de investigación académica, implementó el estudio PARACHUTE-HF (*Prevention And Reduction of Adverse Results in Chagasic Heart Failure Trial Evaluation* - [NCT04023227](#)). Este estudio de Fase IV multinacional, prospectivo, aleatorizado, abierto, con resultados enmascarados está en curso e inscribe participantes en más de 80 localidades en Argentina, Brasil, Colombia y México. El objetivo primario es evaluar si el sacubitril/valsartán es superior al enalapril para mejorar el resultado de los eventos cardiovasculares (CV) (muerte CV o la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca) y reducir la NT-proBNP (fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B) en la semana 12 en pacientes con ICFEr causada por la enfermedad de Chagas.

Los participantes son adultos con un diagnóstico de enfermedad de Chagas confirmado mediante al menos dos pruebas serológicas diferentes, con ICFEr $\leq 40\%$ y aumento de NT-proBNP o BNP. No son incluidos pacientes con la forma gastrointestinal grave de la enfermedad de Chagas o con enfermedades cardiovasculares que sugieran una etiología primaria distinta de Chagas.

PARACHUTE-HF también incluye subestudios de imágenes y biomarcadores que contribuirán a aumentar el conocimiento de la fisiopatología subyacente de esta enfermedad tropical tan compleja y desatendida. ◯

“Red Atendiendo Chagas”: un nexo entre los pacientes y los profesionales de la salud

Carolina López Ferloni (Fundación Mundo Sano)

En 2019, Fundación Mundo Sano creó “Atendiendo Chagas”, una red global para la promoción del diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. La idea surgió a partir de la identificación de una necesidad concreta: crear un espacio de colaboración e intercambio de experiencias entre equipos y profesionales de la salud abocados al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas y, a su vez, ser un nexo entre ellos y los pacientes. En la actualidad, la plataforma cuenta con más de 330 profesionales y miembros de equipos de salud que trabajan día a día la problemática, principalmente en las Américas, pero también en Europa y Asia.

“La Red nos permite establecer un vínculo entre las personas enfermas de Chagas, o que creen que pueden tener la enfermedad, y profesionales comprometidos con su atención, que son todos los que conforman la Red”, destaca Marcelo Abril, director ejecutivo de Fundación Mundo Sano.

“Atendiendo Chagas” está dirigida a médicos, bioquímicos, trabajadores sociales, enfermeros, veterinarios y todos los demás miembros integrantes de los equipos de salud. Cada uno, desde su lugar, hace su parte para que la atención de la enfermedad de Chagas pueda ser una realidad. El principal objetivo es facilitar el acceso al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas a todas las personas afectadas. Además de eso, es un espacio para que los profesionales puedan compartir experiencias y buenas prácticas en un ámbito de intercambio y consulta co-



lectiva. La red pone a disposición de sus miembros las normas, leyes y guías vigentes, así como publicaciones científicas sobre la temática, a la vez que difunde actividades, capacitaciones y eventos de interés para los miembros de la Red.

Lo interesante de esta plataforma digital, disponible en castellano e inglés, es que les permite a los profesionales conocerse, participar de debates y compartir novedades y avances científicos a través de foros. A su vez, pueden acceder a una extensa bibliografía con investigaciones y libros electrónicos, que les permite mantenerse actualizados sobre los últimos avances y novedades respecto de la enfermedad, y cuenta con un espacio de preguntas frecuentes para resolver sus consultas primarias.

En el mediano plazo, la “Atendiendo Chagas” se propone seguir creciendo para convertirse en la mayor plataforma global dedicada a la atención de la enfermedad de Chagas. ◯

Quienes estén interesados en sumarse a esta iniciativa o conocer más sobre la red pueden inscribirse en el sitio web de la [Atendiendo Chagas](#) o escribir a través del canal de [WhatsApp +54911- 50384515](#).

En el 2022, se llevó a cabo el **Primer Encuentro de la Red Atendiendo Chagas**, del que participaron más de **65 miembros de la red**. La atención de las personas afectadas, las técnicas de diagnóstico y los aspectos prácticos para su tratamiento etiológico fueron los temas expuestos por profesionales médicos de la Fundación Mundo Sano y por investigadoras del CONICET y Instituto Nacional de Parasitología “Dr. Mario Fátala Chabén”. A su vez, referentes médicos compartieron sus experiencias de trabajo, dificultades y avances en el abordaje de la enfermedad.

Plataforma Farmacométrica de Chagas

Cintia Cruz (MORU Tropical Health Network)



El grupo colaborativo CHARM (CHAgas phaRMacometric platform) establecerá una plataforma metodológica de estudios de Fase II para la enfermedad de Chagas centrados en determinantes farmacométricos. Este grupo interdisciplinario se crea en el contexto de la iniciativa Wellcome HIT para enfermedades olvidadas, que busca desarrollar nuevos fármacos para la enfermedad de Chagas y leishmaniasis.

La farmacometría cuantifica la relación farmacológica dosis-respuesta. La hipótesis principal de CHARM es que, a través de determinaciones seriadas de qPCR, se puede construir una curva de dosis-respuesta para optimizar los regímenes terapéuticos antichagásicos. Los objetivos de CHARM se organizan en cinco paquetes de trabajo.

Modelado farmacodinámico, a cargo del Dr. James Watson (Universidad de Oxford)

Conceptualmente, el modelo farmacodinámico más simple de infección crónica por *T. cruzi* (sin re-infección) está formado por dos “compartimentos”: el tisular y el sanguíneo (Figura 1). Los parásitos tisulares se multiplican con una tasa α (ej: se duplican cada 12 horas). Los parásitos sanguíneos no se replican, tienen una tasa de eliminación inmunitaria λ y una tasa de reinvasión tisular γ . La parasitemia en estado estacionario implica que $(\alpha-1)\gamma = \lambda$.

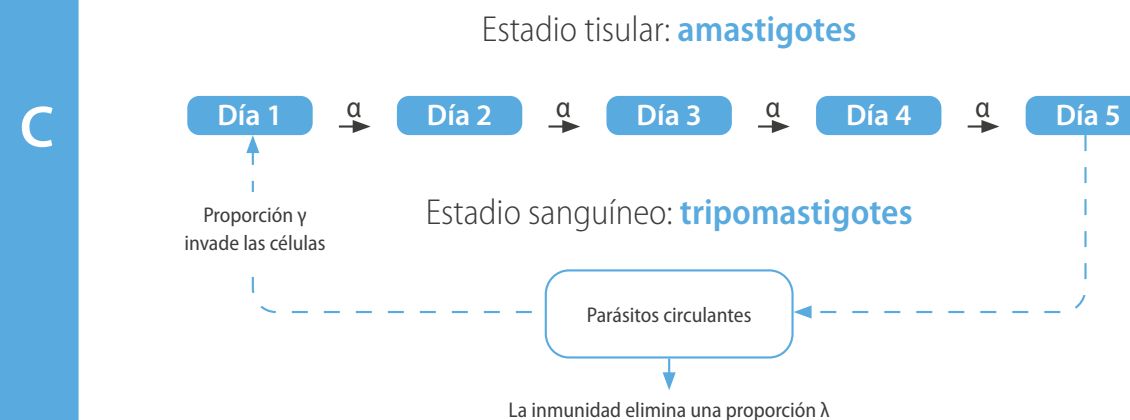


Figura 1 – Modelo farmacodinámico simple de infección crónica por *T. cruzi* en el humano. α : parámetro que caracteriza la multiplicación parasitaria tisular; λ : aclaramiento por sistema inmunitario; γ : reinvasión tisular. Este modelo no incorpora latencia.

A

Plataforma de datos de Chagas y estándar CDISC en IDDO (Infectious Diseases Data Observatory), a cargo de Prof. Philippe Guerin (Universidad de Oxford)

IDDO es actualmente la mayor plataforma de datos de enfermedades infecciosas y estará a cargo del desarrollo y mantenimiento de la Plataforma de Datos de Chagas. Sus actividades iniciales son:

- Desarrollo de formulario estandarizado de registro de casos “CDISC”;
- Grupo de estudio “Análisis farmacocinético de nifurtimox y benznidazol”, invitando a contribuir con estudios farmacocinéticos.

D

Estudio clínico adaptativo piloto de Fase II para caracterizar las relaciones dosis-respuesta de los medicamentos existentes para la enfermedad de Chagas, a cargo del Dr. Israel Romero (Fiocruz/Hospital Universitario Vall d’Hebron)

Mediante una evaluación clínica intensiva se testará la hipótesis principal de CHARM en un grupo de adultos con enfermedad de Chagas crónica y densidad parasitaria alta, en tres instancias consecutivas:

- Caracterización de la dinámica parasitaria en estado estacionario;
- Evaluación del *clearance* parasitario tras una dosis de tratamiento (que variará de manera adaptativa);
- Tratamiento completo después del recrudescimiento parasitario.

B

Metaanálisis de farmacometría, a cargo de Cintia Cruz (Mahidol Oxford Research Unit - MORU) y Dr. Jaime Altcheh (Hospital de Niños Ricardo Gutierrez)

El actual “estándar de oro” para el diagnóstico de “cura” tras el tratamiento de la enfermedad de Chagas es la seroconversión. Sin embargo, es un fenómeno variable, puede tardar muchos años, no es específico de cura y depende de los anticuerpos medidos y su sensibilidad.

Con esta problemática en mente, se realizará un metaanálisis con tres componentes:

- Modelado farmacocinético poblacional pooleado de nifurtimox y benznidazol;
- Nuevo análisis de muestras de cohortes con seguimiento prolongado con técnicas unificadas y estandarizadas;
- Metaanálisis de resultados de serología y qPCR usando la exposición a fármacos como variable predictora.

E

Secuenciación seriada del genoma completo de *T. cruzi*, a cargo de la Dra. Louisa Messenger (LSHTM/Universidad de Las Vegas, Nevada)

Los datos genómicos ayudarán a comprender la fuente de la recrudescencia en relación con la infección primaria y a identificar si la latencia es importante en el recrudescimiento. Buscamos determinar si el tratamiento reduce la diversidad de parásitos y si esta puede utilizarse como medida de eficacia.

La supervisión de farmacometría está a cargo de los Dres. Facundo Garcia Bournissen (Schulich School of Medicine & Dentistry, Western University), Joel Tarning y Richard Hoglund (MORU). La dirección general del proyecto está a cargo del Prof. Sir Nicholas White (MORU).

Implementación de la notificación de la enfermedad de Chagas crónica en Brasil: actualizaciones y desafíos

Veruska Maia, Mayara Lima, Swamy Palmeira, Milton Neto y Rafaella Silva
(Grupo Técnico para la Enfermedad de Chagas - Ministerio de Salud de Brasil)

Después de 114 años del descubrimiento de la enfermedad de Chagas, Brasil ha logrado conquistas considerables a partir de la adopción de políticas nacionales destinadas a la prevención y el control de la enfermedad. Sin embargo, la infección que afectaba a miles de personas hasta la década de 1980 actualmente tiene como consecuencia, en casi todos los estados de Brasil, más de 1 millón de personas que viven con la infección por *Trypanosoma cruzi*. Esta situación revela la magnitud de la condición crónica de la enfermedad, que representa:

La **4ª** causa de muerte entre las enfermedades infectoparasitarias en el país

Alrededor de **4.500 muertes/año** como causa subyacente

7.402.559 años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD)

Además, se destaca el cambio en el perfil epidemiológico de la enfermedad: el escenario tradicional de transmisión vectorial intradomiciliaria ha dado paso a la transmisión asociada al ciclo selvático del parásito y actualmente se concentra en la Región Amazónica. La fase aguda de la enfermedad representa:

Alrededor de **280 nuevos** casos/año

El **80%** ocurren a través de la ingesta de alimentos contaminados (transmisión oral)

Un aumento estadísticamente significativo de casos en la **región norte** del país, demostrado en un análisis de tendencias a lo largo de 10 años

Con respecto a la **transmisión congénita**, a pesar de los desafíos en la identificación reflejados en la subnotificación, las estimaciones en 2010 revelaron:

Prevalencia de infección del **1,1% en gestantes**

589 niños con infección congénita

Así, la EC en la fase aguda también ha adquirido importancia en la salud pública, con expresión nacional, debido a las condiciones epidemiológicas inusuales de transmisión simultánea. Considerando, por lo tanto, la premisa clásica de que por cada caso agudo hay veinte casos silenciosos de la infección (transmisión no aparente), también es válida para la región norte la medición inmediata de la condición de portadores crónicos. Esto porque, a pesar de que la transmisión simultánea es indirecta (oral), los vectores no domiciliados casi siempre están involucrados, expresando un potencial de transmisión silenciosa en niveles que hasta ahora no se han medido.

En este sentido, se demuestra la importancia de los esfuerzos para articular acciones de vigilancia en salud con participación multisectorial, especialmente en el eje de participación efectiva de la red de atención del sistema de salud brasileño. En consecuencia, un avance importante logrado en 2020 fue la inserción de la fase crónica (ECC) como notificación obligatoria a nivel nacional (Ordenanza N°. 1.061 del 18 de mayo de 2020), ya que anteriormente solo la fase

aguda estaba incluida en la Lista Nacional de Enfermedades de Notificación Obligatoria e Inmediata.

Debido a la emergencia sanitaria del COVID-19, la política de notificación de pacientes crónicos solo entró en vigencia con la implementación del formulario de notificación en el sistema computarizado del Ministerio de Salud (e-SUS Notifica) el 6 de enero de 2023. Al mes siguiente se lanzó la notificación de pacientes crónicos a través de un webinar para sensibilizar a los profesionales de la salud, al que también asistieron representantes del Consejo Nacional y del Consejo Municipal de Secretarios de Salud del país. Se están pensando y se encuentran en proceso de implementación otras estrategias, como capacitación presencial, videos instructivos y un plan operativo de ejecución y discusión de indicadores y metas para el monitoreo y evaluación de esta nueva vigilancia.

Con esta nueva política, se espera responder mejor a las necesidades de los afectados por la enfermedad, con el fin de reconocer dónde están y cuántos son, centrándose en la equidad e integralidad de la atención, promoviendo una mejor calidad de vida de estas personas. 

Seroprevalencia y evaluación clínica de infección por *Trypanosoma cruzi* en tres estados endémicos a la enfermedad de Chagas en Venezuela

Raúl Espinosa (Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño - Instituto Venezolano de los Seguros Sociales), **Edmundo Figueroa** (Instituto de Investigaciones Biomédicas y Ciencias Aplicadas - Universidad de Oriente), **Edgar Marchán** (Instituto de Investigaciones Biomédicas y Ciencias Aplicadas - Universidad de Oriente), **Hernán Carrasco** (Instituto de Medicina Tropical “Dr. Félix Pifano” - Universidad Central de Venezuela), **Clara Martínez** (Instituto de Medicina Tropical “Dr. Félix Pifano” - Universidad Central de Venezuela), **Lourdes Figueroa** (Instituto de Investigaciones Biomédicas y Ciencias Aplicadas - Universidad de Oriente), **Leidi Herrera** (Instituto de Medicina Tropical “Dr. Félix Pifano” - Universidad Central de Venezuela) y **Marianela Torres** (Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño - Instituto Venezolano de los Seguros Sociales)

En la infección por *Trypanosoma cruzi*, o enfermedad de Chagas (EC), la principal causa de miocardiopatía parasitaria en nuestro país, se había logrado un control en su transmisión en la última década del siglo pasado. La seroprevalencia en zonas rurales de 19 estados del país tuvo un descenso de 44,5% a 9,2% en un periodo progresivo desde 1958 a 1998, en el grupo etario de 0 a 9 años se redujo de un 20,5% a 0,5% y en el grupo de 10 a 19 años la reducción fue de 28,4 a 1,8%¹.

En un estudio multicéntrico para el análisis serológico, parasitológico y molecular en la detección de la infección y el parásito en muestras de sangre de personas de ocho comunidades endémicas en tres estados (Sucre, Guárico y Portuguesa), se procedió a realizar una evaluación y seguimiento clínico-electrocardiográfico (2006-2012) de un número representativo de las comunidades. De un total de 1.259 pacientes (pac) de ambos sexos estudiados se encontró que el 16,04% (202 pac) eran seropositivos con dos pruebas (ELISA y hemaglutinación indirecta); de estos, 138 pac fueron evaluados clínicamente. La edad promedio (años) fue de 32,64 ± 15,75 para los ♂ y 39,24 ± 8,72 para las ♀, con una prevalencia de un 12,3% en menores de 10 años y 28,2% para menores de 20 años (Chagas crónico incipiente). Del total evaluado, un 88,4% correspondía al grupo I (sin evidencia de cardiopatía), 10,9% al grupo II (daño avanzado) y 0,7% al grupo III (cardiopatía congestiva). Durante el seguimiento se pudo constatar que 4 pac del GI evolucionaron al GII y 1 del GII al GIII; fallecen 5 pac, 3 del GII por muerte súbita y 1 del GIII por insuficiencia cardíaca, el 5° de causa no cardíaca.

En el presente estudio de valor retrospectivo se evidenció un repunte de esta parasitosis en estas regiones endémicas, con presencia domiciliar y peridomiciliar de vectores, quizás atraídos por el hacinamiento humano en la vivienda precaria, la luz y la deforestación continua².

El incremento de casos agudos por transmisión vectorial y la presencia de brotes por transmisión oral, tanto en la región capital como en otros estados del país, viene alarmando sobre la necesidad de mayor vigilancia. De nuestro estudio se evidencia a través de la prevalencia en menores de 10 años una reemergencia en la transmisión activa de la infección en las últimas dos décadas. Resultados similares encuentran investigadores de la Universidad de Los Andes, donde de una muestra de 3.343 individuos de ambos sexos en 17 estados se encontró una seroprevalencia de 10,7% y, en los niños menores de 10 años, de 6,9%³. Los anteriores resultados son contrarios a lo reportado por el Programa de Control de la EC para el 2011, donde de una muestra de 5.451 personas en 16 estados del país, consiguieron una prevalencia del 3,69% y 1,85% en el grupo etario menores de 10 años⁴.

La diferencia del resultado del Programa Nacional de Control de la EC en el 2011 con respecto al estudio de Añez y el nuestro subraya la necesidad de realizar un estudio nacional para determinar la prevalencia real y la situación actual de la Enfermedad de Chagas en el país, donde se haga un trabajo conjunto del Ministerio de Salud y la Academia, representada por las Universidades. 

¹Alberto Ache. Interrupting Chagas disease transmission in Venezuela. Rev Inst Med Trop S Paulo 2.001; 43(1): 37-43

²Herrera L (2.014). Trypanosoma cruzi, the Causal Agent of Chagas Disease: Boundaries between Wild and Domestic Cycles in Venezuela. Front Public Health 2: 259. doi: 10.3389/fpubh.2014.00259

³Añez N, Crisante G, Rojas A y col (2.020). Update on Chagas disease in Venezuela during the period 2003-2018. A review. Acta Tropica. 203: 105310

⁴Benítez J A, Araujo B, Contreras KW y col (2.013). Urban outbreak of acute orally acquired Chagas disease in Táchira, Venezuela. J Infect Dev Ctries. 7(8): 638-41

Manifiesto de Bogotá: seis compromisos para la eliminación del Chagas como problema de salud pública

Diogo Galvão (DNDi) y **Javier Sancho** (Coalición Chagas)

Desde 2018, la Coalición Global de Chagas y la Plataforma Chagas han acordado un marco de compromisos en el que sus socios, aliados e instituciones públicas y privadas pueden aportar para conseguir el objetivo de la eliminación de la enfermedad como problema de salud pública. Tras un primer documento, acordado en Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, se revisaron algunos de los avances conseguidos a nivel global, como la aprobación del día Mundial de la Enfermedad de Chagas o la irrupción de nuevas iniciativas para el control de la transmisión congénita. Por ello, el pasado 23 de septiembre de 2022, en Bogotá, Colombia, durante la reunión de la Plataforma Chagas, se consensuó un nuevo documento (el Manifiesto de Bogotá) que recoge los compromisos más importantes de cara al momento y la década actual.

En resumen, el Manifiesto de Bogotá llama gobiernos y organizaciones a redoblar sus esfuerzos en 6 áreas prioritarias:

1. Acceso a la atención integral, mediante una mejor descentralización de los servicios de salud que los acerquen a la población afectada. Ello es posible, por ejemplo, mediante algoritmos de diagnóstico simplificados y la implementación sistemática de tamizajes en mujeres en edad reproductiva, embarazadas y bebés. De ese modo, se pretende no solo detener la transmisión congénita, sino garantizar la detección y atención oportuna de todos los casos en las comunidades afectadas.
2. Fomentar la inversión en I+D para nuevas herramientas de diagnóstico y terapéuticas así como para facilitar el acceso a las herramientas actuales.
3. Mejorar los sistemas de notificación obligatoria de casos y sus complicaciones clínicas.
4. Fortalecer el acceso a herramientas de formación y consulta al personal de salud y a las personas afectadas.
5. Estimular la articulación entre todos los actores involucrados en las rutas de atención y garantizar la participación de las personas afectadas y sus asociaciones en el diseño e implementación de estrategias.
6. Seguir apoyando las acciones de visibilidad alrededor del Día Mundial de Chagas.

Les invitamos a sumarse y acoger estos compromisos para acompañar los objetivos de eliminación planteados a niveles nacionales, regionales y globales.

El manifiesto está disponible para su consulta, adhesión y difusión en el sitio web de la [Coalición Global de Chagas](#). 

#VocesDelChagas: proceso y protagonistas

Laura Giménez y Leonardo de la Torre (ISGlobal)



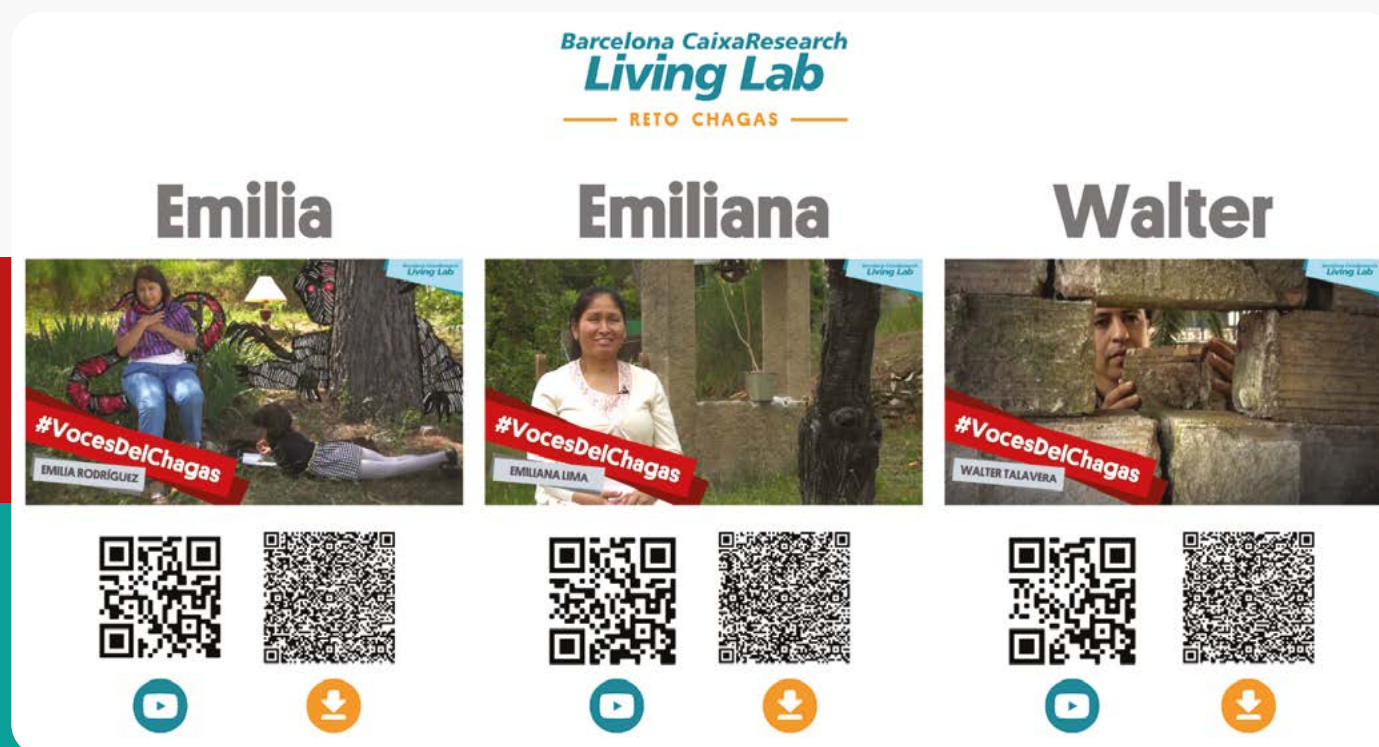
#vocesdelchagas
isglobal.org/vocesdelchagas

Una comunidad experimentada que venía pidiendo ser parte de una aventura de impacto: quizá ahí la clave del proceso que derivó en #VocesDelChagas.

Nuestra invitación para pensar propuestas ante las conocidas barreras de acceso hubiera quedado en nada de no haber respondido a ella un grupo diverso de personas afectadas por el Chagas con voluntad manifiesta de participación. En el trabajo militante de la Asociación de Amigos de las personas con la Enfermedad de Chagas (ASAPECHA) y en el proyecto previo “¡Pasa la voz!”, estas personas ya habían demostrado su capacidad para superar la condición de “pacientes” y convertirse en protagonistas de un incremento en el acceso en Chagas al interior de su comunidad.

En coordinación con el equipo de la Unitat de Salut Internacional Drassanes (Vall d’Hebron-PROSICS), el Living Lab preguntó a estos protagonistas: “¿cómo enfrentas la enfermedad aquí y allá?”. Las emotivas respuestas a esta pregunta, que describieron diversas prácticas desplegadas en Barcelona y en el lugar de origen de cada participante, iniciaron el proceso que nos llevó por las siguientes fases, cada una de ellas abierta a la cocreación: mapeo de actores y detección de necesidades; diseño de objetivos (agenda); cocreación de soluciones; implementación y evaluación.

Hasta la fecha, han sido ocho los talleres y muchas las reuniones periódicas a través de las cuales se ha seguido apuntalando y redirigiendo el proceso. ¿Otra palabra clave? Validación. En cada taller los acuerdos se alcanzaron al demostrar que todas ideas iban siendo realmente escuchadas.



Partiendo del campo de la experiencia, las y los participantes se consideraron capaces de cocrear materiales para la comunicación, la desestigmatización y la sensibilización en Chagas. Se dispusieron, así, a seleccionar testimonios que pudieran compartirse con naturalidad “aquí y allá”, a través de las redes sociales.

Las historias de Emiliana, Emilia y Walter se eligieron por su potencial para abordar: a) el mito de la incapacidad, la migración y la agencia para vencer a la transmisión vertical, b) el miedo y su transformación con acompañamiento e información; y c) la “tarea pendiente” para superar el muro del silencio.

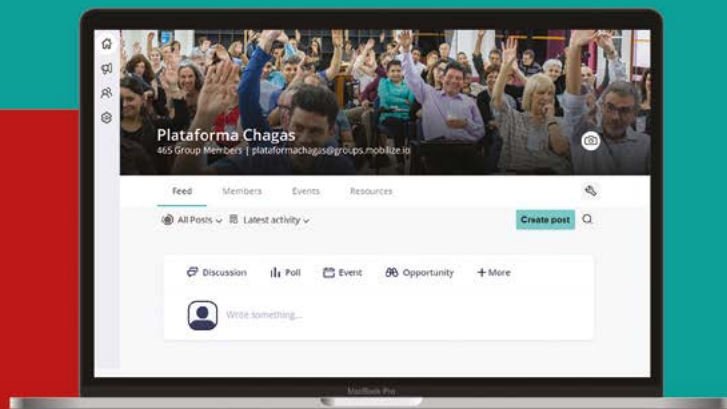
Los vídeos se hicieron profesionales con el trabajo de la productora Pequeños Dibujos Animados (PDA) y terminaron convirtiéndose en los pilares de la campaña #VocesDelChagas, cuyo nombre fue elegido tras el primer visionado del material.

La implicación comunitaria no terminó en la producción: los protagonistas también animaron la difusión de la campaña en diversos escenarios y foros. Ya en la fase final, se inició una investigación para evaluar los alcances de la campaña con un protocolo aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínic de Barcelona.

Los criterios para esta evaluación no vienen de un equipo únicamente integrado por funcionarios de un centro de investigación. En coherencia con el sentido de #VocesDelChagas, se propuso que su evaluación de impacto se realizara precisamente en función a los objetivos que desde el primer momento consensuaron todas sus partes implicadas. Los vídeos se analizan desde la perspectiva de colectivos en riesgo, asociaciones de personas afectadas por el Chagas y el grupo de Sociedad Civil que participó en su proceso de cocreación. ◦

¡Conoce el nuevo foro de internet de la Plataforma Chagas!

En diciembre de 2022 migramos a un **sistema nuevo, más moderno y fácil de usar**



Ingresa a la plataforma en línea con **expertos de todo el mundo** para recibir y compartir **informaciones sobre investigaciones en enfermedad de Chagas**

El foro funciona como una red social en la que también puedes recibir actualizaciones por correo electrónico. Sus miembros pueden interactuar y publicar noticias, facilitando la comunicación entre colaboradores. De esta forma fomentamos el intercambio de documentos y artículos científicos, la divulgación de eventos, el debate, la aclaración de dudas y la conexión con nuevos contactos.

Regístrate por el **enlace** o por el **código QR**

bit.ly/3ragnRd



DNDi América Latina

Rua São José, 70, sala 601, Centro
20010-020 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
+55 21 2529-0400
www.dndi.org

Oficina central

15 Chemin Camille-Vidart 1202
Ginebra, Suiza
+41 22 906 9230
www.dndi.org

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

Consejo editorial

Colin Forsyth
María-Jesús Pinazo
Marina Certo

Curaduría de contenidos y coordinación científica

Colin Forsyth
Marina Certo

Edición y coordinación de proyecto (Comunicación)

Camilla Muniz

Fotos

Erminson Ruiz-Ministerio de Salud de Colombia
Fundación Mundo Sano
INGEBI-CONICET
ISGlobal
PARACHUTE-HF
Vinicius Berger-DNDi
Xavier Vahed-DNDi

Traducción

Carolina Alfaro

Revisión

Camilla Muniz
Carolina Alfaro

Diseño gráfico y diagramación

Alerta!design