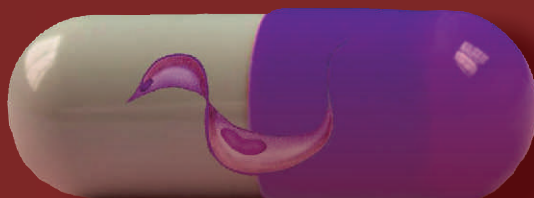


VIII taller sobre

la enfermedad de Chagas importada

Avances en el tratamiento antiparasitario



5 de marzo de 2012. Barcelona



ABARAX

Benznidazol 50 y 100 mg

Ciencia al
alcance de todos



AIRFARM GROUP

Extending your business

INTERNATIONAL FREIGHT FORWARDERS



SMARTCARGO

Transportes Internacionales de Mercancías
Agencia de aduanas



STOCKPHARMA

Almacenaje, Logística y Distribución de
Productos Farmacéuticos, Químicos,
Veterinarios y Cosméticos

Oficina Central: **Barcelona**

C/ Montserrat Roig, 58 | Pol. Ind. Pedrosa | 08980 L'Hospitalet de Llobregat | Barcelona | Spain

Tel.: +34 93 264 19 19 | Fax: +34 93 264 19 00

E-mail: mail@airfarm.com

www.airfarm.com

Oficinas: **Madrid | Barcelona | Valencia | Basilea | Budapest | Montevideo | Sao Paulo | Dubai**

SUMARIO

Programa	4	
Presentaciones	6	Presentación VIII Taller sobre la enfermedad de Chagas importada Joaquim Gascón Brustenga
	7	El desarrollo de capacidades locales en el tratamiento de la enfermedad de Chagas Sonia Tarragona, Juan José de los Santos
	9	Un año para salir del olvido Rafael Vilasanjuan
Ponencias	11	Nuevas evidencias de efectividad del tratamiento antiparasitario en la enfermedad de Chagas crónica R. Viotti, C. Vigliano, B. Lococo, M. Petti, G. Bertocchi, MG. Álvarez
	17	Actualización Estudio Clínico STOP-CHAGAS (Study of Oral Posaconazole in the Treatment of Asymptomatic ChronicChagasDisease) Carlos A. Morillo
	21	Evaluación de Posaconazol como nuevo agente contra la enfermedad de Chagas I. Molina, J. Gómez, F. Salvador, B. Treviño, N. Serré, E. Sulleiro, D. Pou, S. Roure, L. Valerio, A. Pahissa
	22	Justificación y diseño de un estudio de fase II de prueba de concepto del E1224, un nuevo fármaco candidato para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de chagas crónica F. Torrico, I. Ribeiro, C. Alonso-Vega, F. Alves, MJ. Pinazo, L. Ortiz, J. Gascón
Comunicaciones Orales	25	
Ponencias	30	"TRAENA" TRATamiento EN pacientes Adultos. Una evaluación preliminar de un ensayo clínico aleatorizado con Benznidazolen la enfermedad de Chagas crónica A. Riarte, E. Velázquez, N. Prado, AG. Schijman, JC. Ramírez, AM. De Rissio, Y. Hernández, M. Esteva, C. Luna, A. Sinagra, AM. Ruiz
	35	Actualización Estudio Clínico BENEFIT (The BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis) CA. Morillo
	40	Estudios farmacológicos de Benznidazol y Nifurtimox en niños y mujeres lactantes con enfermedad de Chagas J. Altcheh, G. Moscatelli, S. Moroni, G. Mastrantonio, E. Marson, F. García Bournissen
	44	Population Pharmacokinetics of Benznidazole in Children and Adults with Chagas' Disease J. Altcheh, I. Ribeiro, F. Alves, F. Garcia-Bournissen, M. Caruso, C. Monla, O. Ledesma Patiño, MJ. Pinazo, C. Alonso-Vega, J. Gascón, F. Torrico
	45	El futuro: ¿Combinación de fármacos para el tratamiento antiparasitario del Chagas? S. Sosa-Estani, CG. Malbrán
	50	Experiencias de diagnóstico temprano y tratamiento oportuno en zonas no endémicas de Argentina S. Tarragona, A. Pereiro, M. Chopita
Comunicaciones Orales	54	
Ponencias	57	Red de Distribución y Disponibilidad del Benznidazol para el Chagas crónico en Bolivia. Un retroceso peligroso en el Chagas M. Enriquez
	60	Availability of benznidazol pediatric dosage form I. Ribeiro, G. Costa Chaves
Comunicaciones póster	61	

VIII Taller sobre la enfermedad de Chagas importada

Avances en el tratamiento antiparasitario



5 de marzo

PROGRAMA

8:15	Recepción y entrega de documentación		Isabela Ribeiro. Drugs for Neglected Disease initiative (DNDi). Rio de Janeiro (Brasil)
8:45	Inauguración Antoni Plasència. <i>Centro de Investigación en Salud Internacional de Barcelona (CRESIB)</i>	13:30	Almuerzo
9:00	Nuevas evidencias de efectividad del tratamiento antiparasitario en la Enfermedad de Chagas crónica. Rodolfo Viotti. <i>Hospital Eva Peron, Buenos Aires (Argentina)</i>	14:30	El futuro: ¿Combinación de fármacos para el tratamiento antiparasitario del Chagas? Sergio Sosa-Estani. <i>Centro de Documentación e Información Educativa (CENDIE), Buenos Aires (Argentina)</i>
9:30	Actualización de los estudios clínicos con posaconazol y ravuconazol. Carlos Morillo. <i>McMaster University, Ontario (Canadá)</i> Israel Molina. <i>Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona (España)</i> Faustino Torrico. <i>Universidad Mayor de San Simon, Cochabamba (Bolivia)</i>	15:00	Experiencias de diagnóstico temprano y tratamiento oportuno en zonas no endémicas de Argentina. Sónia Tarragona. <i>Fundación Mundo Sano, Buenos Aires (Argentina)</i>
10:30	Comunicaciones orales	15:15	Comunicaciones orales
11:00	Coffee Break	15:30	Retos en la disponibilidad de los medicamentos antiparasitarios para el Chagas. - Red de Distribución del benznidazol para el Chagas crónico en Bolivia. Max Enriquez. <i>Ministerio de Salud, Plan Nacional contra el Chagas, Cochabamba, (Bolivia)</i> - Disponibilidad del Benznidazol pediátrico. Isabela Ribeiro. <i>Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), Rio de Janeiro (Brasil)</i>
11:30	Actualización de los estudios con benznidazol: BENEFIT y TRAENA. Adelina Riarte. <i>Instituto Nacional de Parasitología "Dr. M. Fatale Chabén". Buenos Aires (Argentina)</i> Carlos Morillo, <i>McMaster University, Ontario (Canadá)</i>		
12:30	Estudios de farmacocinética poblacional del benznidazol en niños y adultos. Jaime Altcheh. <i>Hospital de niños R. Gutiérrez, Buenos Aires (Argentina)</i>	16:30	Clausura Pere Albajar, <i>Organización Mundial de la Salud (OMS), Ginebra (Suiza)</i> Felipe Guhl, <i>Universidad de los Andes, (Colombia)</i>

Comité organizador

Edelweiss Aldasoro
Núria Casamitjana
Montserrat Gállego
Joaquim Gascon
Jordi Gómez i Prat
Elizabeth Posada
Carme Roca

Comité científico

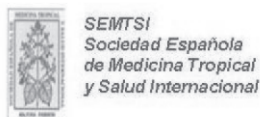
Pere Albajar
Maria Jesús Pinazo
Montserrat Portús
Isabela Ribeiro
Sergio Sosa-Estani
Faustino Torrico
Rodolfo Viotti

Secretaría: Ivette Fernández, Marcela Yñesta

Organizado por:



Entidades colaboradoras y financiadoras:



This work has been supported by the EC within the 7th Framework Program under grant agreement no. FP7-GA-261495
Este taller ha contado con la colaboración de la U.E. dentro del 7º Programa Marco en el acuerdo de subvención. FP7-GA-261495

Actividad acreditada por el Consejo Catalán de Formación Médica Continuada "Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud" con 1 crédito Actividad con reconocimiento de interés sanitario



Presentación VIII Taller sobre la enfermedad de Chagas importada

Joaquim Gascón Brustenga

Jefe sección Medicina Tropical
Centro de Investigación en Salud
Internacional de Barcelona (CRESIB)

La enfermedad de Chagas, provocada por el protozoo *T. Cruzi* es endémica en los países de Centro y Sudamérica. A pesar de los programas de control vectorial que se llevan a cabo y a otras medidas de control en bancos de sangre y en maternidades, se estima que actualmente hay alrededor de 8 millones de personas infectadas.

La enfermedad de Chagas se ha relacionado tradicionalmente con la vida rural y la pobreza. Sin embargo, las actuales corrientes migratorias del campo a la ciudad han incrementado la prevalencia de la enfermedad en zonas urbanas. Este hecho también afecta a países receptores de inmigración. Se estima que en España viven entre 50.000 y 68.000 personas infectadas por el *T. cruzi*.

Uno de los retos de nuestro sistema de salud es la atención de las personas afectadas y su tratamiento. El tratamiento antiparasitario específico es un tema de debate, ya que los fármacos disponibles provocan efectos adversos en un número elevado de pacientes y la eficacia antiparasitaria en los pacientes crónicos es un tema controvertido.

La hipótesis de la autoinmunidad como mecanismo básico de la enfermedad de Chagas y la falta de marcadores tempranos de curación, son dos de las causas de la controversia en el tratamiento específico de la enfermedad de Chagas, que han frenado la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos que mejoraran las prestaciones de los actuales. Sin embargo, los avances científicos de los últimos quince años permiten abordar un cambio de paradigma.

La edición del Taller del 2012 se centra en revisar, profundizar y actualizar el tema del tratamiento antiparasitario y sus bases científicas; dar a conocer los avances en esta materia en los últimos años y visualizar el futuro del tratamiento en esta enfermedad olvidada.

El desarrollo de capacidades locales en el tratamiento de la enfermedad de Chagas

Sonia Tarragona¹,
Juan José de los Santos²

¹Directora General de la Fundación
Mundo Sano

²Coordinador de la Fundación Mundo
Sano España

El primer informe de la OMS sobre enfermedades tropicales desatendidas evidencia el significativo avance que se está obteniendo en este campo en las últimas décadas. En el caso concreto de la enfermedad de Chagas la cifra estimada del número de afectados ha caído de los 20 millones en 1981 a los 10 millones en 2009¹. Sin entrar a profundizar en lo certero de estos datos, la realidad indica que el trabajo que se ha venido realizando a niveles nacionales e internacionales en la prevención y el control tanto del parásito como del vector del Chagas, está dando sus frutos.

Cuando todo el mundo pensaba que para continuar con esta positiva tendencia, a partir de ahora los esfuerzos deberían centrarse principalmente en mantener el compromiso político con los planes que se están implementando, un comunicado de *Médicos Sin Fronteras* con fecha de 5 de octubre de 2011 nos devolvía una vez más a la realidad de una de las enfermedades más olvidadas entre el grupo de las olvidadas: se había producido una “rotura de stock” del benznidazol, el medicamento más ampliamente usado contra la enfermedad, y el único disponible junto con el nifurtimox, mucho menos usado. Actualmente, excepto casos muy particulares, no es posible ofrecer tratamiento a los afectados.

Este triste acontecimiento devuelve el protagonismo al tratamiento antiparasitario básico para tratar el Chagas, diferenciándolo de las iniciativas para desarrollar nuevos medicamentos. ¿Qué sentido tienen el compromiso político, la prevención, los métodos diagnósticos y el control, si cuando aparece un caso positivo, no se puede tratar? El sistema entero pierde credibilidad.

Desde Brasil, el laboratorio federal LAFEPE responsable de la producción del benznidazol a nivel mundial, llegan noticias esperanzadoras. A final de 2011 fue registrada la formulación pediátrica del benznidazol desarrollada por la *Drugs for Neglected Disease Initiative* y desde Argentina, el Laboratorio Elea una empresa farmacéutica de desarrollo local de medicamentos, por iniciativa y solicitud de Mundo Sano y con el apoyo de las autoridades sanitarias nacionales, anuncia que desde este mes de marzo estará disponible una nueva formulación de benznidazol inicialmente para su uso en Argentina, a nivel del Programa Nacional Chagas, e incluso con capacidad para ser dispensado en las farmacias a precio de coste. Este hecho confirma los datos del informe de la OMS², realizado conjuntamente con la UE, que evidencia el creciente desarrollo de capacidades locales en la producción de fármacos. Sin embargo, lo más relevante es que este desarrollo se realice con el principal objetivo de dar respuesta a las necesidades sanitarias que no están siendo cubiertas especialmente para aquellas poblaciones más afectadas por las enfermedades desatendidas.

Para Mundo Sano, ésta es la más cabal manifestación de que es posible, trabajando articuladamente con otras organizaciones, empresas y con las autoridades sanitarias, conseguir resultados exitosos y hacer finalmente que el acceso a la salud sea efectivamente una realidad.

¹WHO, 2010 – Working to overcome the global impact of NTDs: first WHO report on NTDs, WHO.

²WHO, 2011 - Trends in local production of medicines and related technology transfer, WHO.

Un año para salir del olvido

Rafael Vilasanjuan

Instituto de Salud Global de
Barcelona (ISGLOBAL)

De todos los retos a los que la enfermedad de Chagas ha venido haciendo frente, el olvido –en muchos casos negligencia–, ha sido el principal obstáculo. Como consecuencia del olvido millones de personas con recursos muy escasos, víctimas de la enfermedad, han tenido que asumir como fatalidad natural la ausencia de interés político y económico hacia una enfermedad que es también un problema de salud pública de primer orden. La lucha por sacar a la luz el sufrimiento de millones de personas y conseguir avances sustanciales está siendo titánica, pero tal vez, después de tanto tiempo empezamos a intuir un punto de inflexión.

El tránsito de personas en un mundo que ya no tiene barreras y la idea de que no puede haber realidades tan distantes en un solo mundo globalizado han traído al centro de la agenda la respuesta a los grandes retos de salud mundial. Hemos vivido en este sentido una década de avances incomparables. Los Objetivos de Desarrollo del Milenio, una carrera que a veces se nos plantea desesperanzadora, han actuado como catalizadores para enfermedades como el SIDA, la Malaria o la Tuberculosis. Es probable que no se consigan buena parte de los resultados que una vez más la comunidad internacional había comprometido, pero en todo caso, los últimos diez años han conocido un crecimiento exponencial de los recursos destinados a la promoción de la salud. El esfuerzo combinado de gobiernos, organismos internacionales, ONGs y fundaciones filantrópicas permitieron superar en 2010 los 25.000 millones de dólares en ayudas, el triple que solo diez años antes. Este incremento ha promovido la proliferación de iniciativas e instituciones dedicadas a la salud y ha estimulado la generación de nuevos mecanismos innovadores de financiación.

A pesar de todos los avances, es cierto que buena parte de las enfermedades que afectan a las poblaciones más pobres apenas han logrado aflorar nuevos diagnósticos o tratamientos, siguiendo en el saco de lo que denominamos Enfermedades Tropicales Olvidadas. Entre ellas, el Chagas tal vez sea una de las principales. Todos los participantes en esta cita anual que realizamos en Barcelona conocemos bien lo obstinada que es la realidad cuando hablamos de esta enfermedad: la fragmentación de los recursos y la respuesta, el silencio sobre las personas afectadas, el desconocimiento o el anonimato de las víctimas, son las principales consecuencias de este olvido.

El escenario no obstante está cambiando. Nunca como ahora la enfermedad había generado tanta atención mundial. Por un lado, el Chagas ha pasado a formar parte de la agenda cotidiana de salud pública en países que como EE.UU, Suiza o España

hace sólo una década contemplaban las consecuencias desde la distancia, con la lógica de una preocupación remota. La globalización ha permitido además que economías emergentes donde la enfermedad ha estado siempre presente, como Brasil o Argentina, se impliquen con mayor esfuerzo en la búsqueda de nuevas soluciones y la producción de medicamentos. Por

último, promovida por la Fundación Bill y Melinda Gates, iniciamos el 2012 con el anuncio de una nueva alianza global para erradicar diez enfermedades tropicales olvidadas, entre ellas el Chagas. Se abre una década nueva de expectativas y este año va a ser crucial, tal vez la barrera de silencio y olvido puede empezar a romperse.

Nuevas evidencias de efectividad del tratamiento antiparasitario en la enfermedad de Chagas crónica

R. Viotti, C. Vigliano, B. Lococo, M. Petti, G. Bertocchi, MG. Álvarez

Servicio de Cardiología. Hospital Eva Perón. Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: E-mail: rviotti@arnet.com.ar

Resumen

Un conjunto de hallazgos científicos han llevado a reconsiderar el tratamiento parasiticida, aunque persiste una resistencia para la indicación del tratamiento en la fase crónica. Esa "resistencia" se apoya en dos argumentos: la falta de estudios de evidencia clase I y los efectos adversos de las drogas disponibles. La suma de "evidencias" de estudios de investigación no aleatorizados es relegada en la práctica médica, estableciendo límites en base a estudios aleatorizados (tratamiento hasta los 14 años), que desafían a las deducciones de la lógica científica. Esta postura ha llevado a una actitud pasiva en jóvenes mayores de 14 años, quienes son el blanco principal para la prevención secundaria de la cardiopatía y para la prevención primaria del Chagas congénito.

Se presentan resultados sobre los criterios clásicos de "cura" y sobre el impacto del tratamiento más allá de la curación. Se exhibe una numerosa muestra de pacientes que alcanzaron criterios de cura, con sus características clínicas y evolución, y se muestra la evolución de pacientes que suspendieron el tratamiento etiológico con benznidazol, debido a efectos adversos.

Existe la necesidad de eliminar o reducir el número de parásitos en la enfermedad de Chagas crónica, y aunque la cura debe ser el logro máximo a alcanzar, otros objetivos como el impacto del tratamiento son igualmente importantes desde el punto de vista clínico y deberían ser incluidos como concepto de eficacia del tratamiento antiparasitario.

Palabras clave: Chagas. Tratamiento. Curación. Impacto.

Summary

A set of scientific findings led to reconsider the anti-parasitic treatment, although there remains a resistance to treatment indication in chronic phase. This "resistance" is based on two arguments: the lack of class I evidence studies and adverse effects of available drugs. The sum of "evidence" of non-randomized studies is relegated in medical practice, setting limits based on randomized studies (treatment up to 14 years), which challenge the deductions of scientific logic. This position has led to passivity in

young people over 14, who are the main target for secondary prevention of heart disease and primary prevention of congenital Chagas disease.

We present results on the classical criteria of "cure" and the impact of treatment beyond of cure. A large sample of patients who achieved cure criteria, with clinical characteristics and evolution, and the evolution of patients who discontinued treatment with benznidazole etiology, due to adverse effects, are showing in this report.

There is a need to eliminate or reduce the number of parasites in chronic Chagas disease, and although the cure must be the maximum objective to achieve, other goals such as the impact of treatment are equally important from a clinical point of view and should be included into the concept of treatment efficacy.

Key words: Chagas. Treatment. Cure. Impact.

Introducción

El tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas, causada por el *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), es aceptado para los casos agudos y niños con la forma crónica de hasta 14 años¹. Las guías de expertos de diferentes países recomiendan ofrecer el tratamiento etiológico a adultos con enfermedad de Chagas de hasta 50 años^{2,3}, informando sobre los beneficios y efectos adversos potenciales de las drogas utilizadas. Afortunadamente, y debido a los efectos de prevención primaria, los casos nuevos se encuentran en descenso en todos los países con la endemia, aunque se estima que 8 millones de individuos adultos infectados con *T. cruzi* varias décadas atrás, son quienes pueden desarrollar alguna de las manifestaciones de compromiso orgánico, morbilidad y mortalidad, predominantemente por cardiopatía.

La hipótesis de la autoinmunidad como principal mecanismo en la patogénesis de la enfermedad de Chagas crónica, imperante en los años 80 y 90, tuvo un impacto negativo sobre el desarrollo de un tratamiento más efectivo y seguro contra la infección por *T. cruzi*. Se tornó relevante establecer si las anomalías de la respuesta inmune son primarias o sólo un factor secundario agravante, en la progresión hacia la miocardiopatía. Las últimas hipótesis sobre la patogenia involucran al agente etiológico de la enfermedad como disparador y sostén de la reacción de "autoinmunidad", que podría ser evitada si se previene o se controla la infección⁴.

Evidencias a favor del tratamiento etiológico

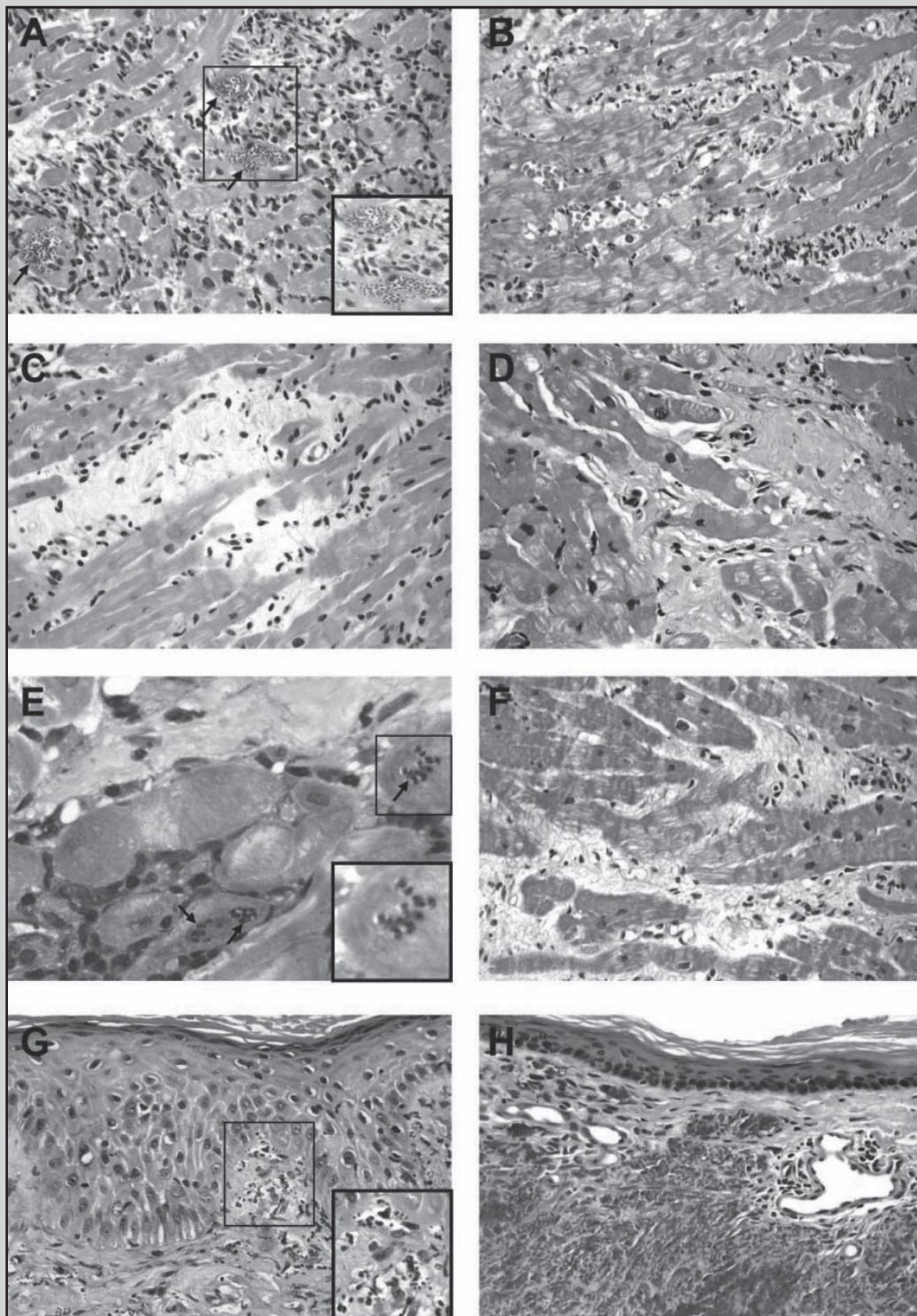
Un conjunto de hallazgos científicos de los últimos 20 años ha llevado a reevaluar el papel del parásito⁵ y, como consecuencia, a reconsiderar el tratamiento parasiticida, aunque persiste una resistencia o controversia para la indicación del tratamiento etiológico en la fase crónica de la enfermedad. Esa "resistencia" que en la práctica médica lleva a una conducta pasiva frente a la enfermedad crónica, se apoya en dos argumentos: la falta de estudios de evidencia clase I y los efectos adversos de las drogas disponibles.

La suma de "evidencias" de estudios de investigación no aleatorizados es habitualmente relegada por la medicina basada

en la evidencia⁵, incluso estableciendo límites en base a estudios aleatorizados (tratamiento hasta los 14 años), que desafían a las más simples deducciones de la lógica científica. Esta postura ha llevado a una actitud pasiva respecto al tratamiento de jóvenes mayores de 14 años, quienes son el blanco principal para la prevención secundaria de la cardiopatía y para la prevención primaria del Chagas congénito.

Hacia el final de 1993 y comienzo de 1994 dos estudios publicados casi simultáneamente, en forma casual, impulsaron un cambio de la concepción de la enfermedad de Chagas crónica: el primero de ellos fue el hallazgo de ADN de *T. cruzi* en miocardio de pacientes con Chagas crónico y miocarditis⁶; el segundo un estudio clínico no randomizado que señalaba la mejor evolución clínica y serológica de los individuos tratados con benznidazol⁷. Desde entonces, se sumaron una serie de evidencias científicas y recomendaciones de expertos a favor del tratamiento etiológico, que se detallan a continuación:

- La hipótesis actualmente más aceptada sobre la patogenia de la miocarditis chagásica crónica sugiere que existe una respuesta inmune anormal relacionada a la presencia del parásito en sangre y en los tejidos afectados⁸⁻¹⁰.
- Numerosos estudios realizados en modelos animales mostraron la efectividad del tratamiento parasiticida tanto en la fase aguda como crónica de la enfermedad¹¹⁻¹³. Así mismo, otros estudios experimentales señalan un fuerte impacto del tratamiento sobre distintos parámetros inmunológicos, hallazgos compatibles con la eliminación o reducción de la carga parasitaria^{14,15}.
- Un grupo de observaciones clínicas, que no requieren de una demostración ulterior, enfatizan la importancia del *T. cruzi* en la fase crónica y la necesidad del tratamiento antiparasitario. Entre ellas se encuentran el Chagas congénito^{16,17}, la enfermedad adquirida por vía transfusional^{18,19}, o trasplantes de órganos^{20,21}, y la reactivación de la tripanosomiasis en los casos de inmunosupresión de diferentes etiologías^{22,23}. La reactivación en pacientes con enfermedad de Chagas receptores de un trasplante es bastante frecuente; muy alta en los trasplantes cardíacos (23 a 90%) y menor, aunque significativa en los trasplantes renales (15-35%)^{24,25}. El tratamiento de la reactivación en estos casos es en general satisfactorio con benznidazol 5 mg/kg/día durante 30 a 60 días. La Figura 1 muestra la anatomía patológica de 3 casos de reactivación de la enfermedad pre y postratamiento con benznidazol.
- Dos estudios randomizados señalaron la efectividad del tratamiento con benznidazol en niños de hasta 14 años^{26,27}. Un estudio clínico previo a ellos y varios estudios no randomizados posteriores mostraron la evolución clínica y serológica favorable de los pacientes crónicos tratados con benznidazol respecto a los no tratados^{7,28-31}. En la Tabla 1 se resumen los hallazgos de 4 publicaciones de Argentina sobre el tratamiento antiparasitario en pacientes crónicos³².
- Por último, las guías de expertos de países con y sin la endemia sostienen que el tratamiento antiparasitario debería ser ofrecido a todo individuo adulto portador de enfermedad de Chagas menor de 50 años¹⁻³.

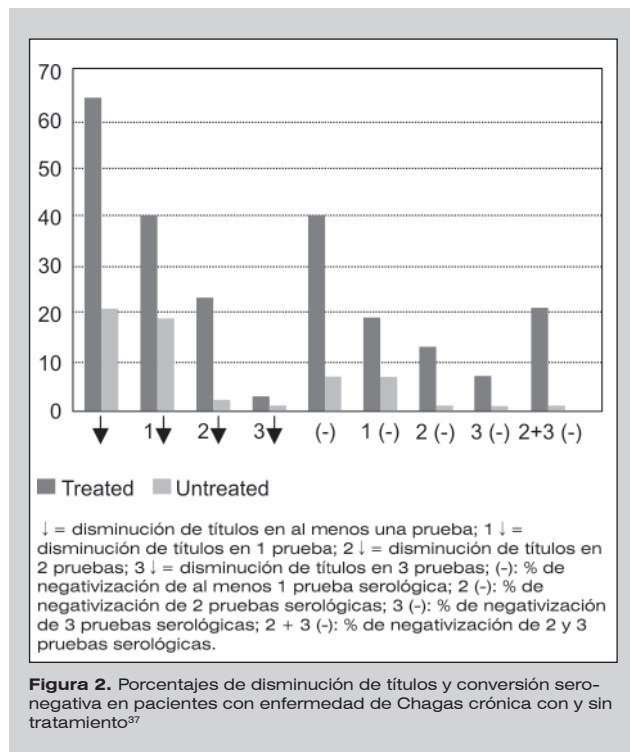


A, B, C y D. Secuencia de biopsias endomiocárdicas del septum interventricular derecho (BEM) de un paciente de 42 años, trasplantado cardíaco, con miocarditis chagásica por reactivación, que fue tratado con benznidazol 5 mg/Kg/día durante 60 días. A. Miocarditis chagásica en actividad. En la BEM de los 395 días post trasplante (dpt) se observan nidos de amastigotes dentro de cardiomiocitos (flechas y recuadro). B. Miocarditis chagásica en resolución. BEM a los 417 dpt, sin nidos de amastigotes, durante el tratamiento con benznidazol. C. Miocardio con focos de tejido fibroso de tipo reparativo e infiltrado mononuclear disperso. BEM de los 473 dpt, al finalizar el tratamiento con benznidazol. D. Miocardio con tejido fibroso denso de tipo secuelar, en BEM de los 503 dpt. Tinción de Hematoxilina-eosina (HE), con una magnificación original X400. Recuadro: HE X1000. E y F. Paciente con enfermedad de Chagas crónica de 61 años, que presenta reactivación clínica con Strout positivo a los 92 dpt cardíaco y cuya BEM muestra miocarditis con infiltrado a predominio linfocitario, adyacente a nidos de amastigotes (flechas) en el interior de dos cardiomiocitos (E, Giemsa, X1000). En el recuadro se observan los minicirculos del T. cruzi. F. Miocarditis en resolución. BEM de los 113 dpt, sin nidos de amastigotes, durante el tratamiento con benznidazol. (HE, X400). G y H. Paciente con enfermedad de Chagas crónica de 51 años, que a los 62 dpt renal presenta lesiones nodulares, dolorosas, eritematosas, en muslo, diagnosticadas como chagoma de reactivación. G. La biopsia cutánea muestra infiltrado inflamatorio de neutrófilos, linfocitos e histiocitos y numerosos nidos de amastigotes (flechas) en unión dermoepidérmica y dermis. (HE, X400; recuadro: HE, X1000). H. Biopsia cutánea tomada del mismo sitio, a los 122 dpt, al finalizar los 60 días de tratamiento con benznidazol. Se observa calcificación distrófica en dermis papilar y reticular. No se reconoce actividad inflamatoria aguda ni presencia de nidos de amastigotes. (HE, X400).

Figura 1. Reactivación de la enfermedad de Chagas crónica postrasplante y efecto del tratamiento con benznidazol en 3 casos representativos

Tabla 1. Resultados de estudios no randomizados con benznidazol para pacientes con enfermedad de Chagas crónica realizados en Argentina

Autores	Tratados (T) N	No tratados (NT) N	Cambios ECG T vs. NT	Progresión de la cardiopatía T vs. NT	Reducción del riesgo de progresión %
Viotti <i>et al.</i> (1994) ⁹	131	70	0/4	2/17	88
Gallerano <i>et al.</i> (2000) ²⁹	535	668	14/34	6/18	66
Viotti <i>et al.</i> (2006) ³¹	283	283	5/16	4/14	71
Fabbro <i>et al.</i> (2007) ²⁸	54	57	4/16	-	-
Total	1.003	1.078	6/17	4/16	75



Otro concepto importante es la mayor efectividad del tratamiento etiológico cuanto más tempranamente se indique, ya que las posibilidades de negativización completa de la serología son mayores en las personas con un tiempo de evolución menor de la infección. Estos hallazgos señalan la complejidad de la interacción entre huésped y parásito, que desde el punto de vista inmunológico puede presentar cambios a lo largo del tiempo de infección crónica persistente.

Otras evidencias

Un estudio de seguimiento con la técnica de PCR cualitativa pre y postratamiento con benznidazol, realizado en un país sin la endemia³³, mostró dos hallazgos principales: 68% de PCR

positivo en adultos con enfermedad de Chagas crónica; con negativización del 100% del PCR inmediatamente después del tratamiento con benznidazol, y persistencia del 90% de los PCR negativos al año de recibido el tratamiento. El alto porcentaje de PCR positivo hallado en la infección crónica constituiría un elemento diagnóstico de peso para decidir el tratamiento etiológico. Sin embargo, el significado del monitoreo del tratamiento con PCR debe ser tomado con precaución ya que no establece un criterio de cura, aunque es una herramienta que pone de manifiesto el impacto del tratamiento y la reducción de la carga parasitaria.

Otros marcadores de eficacia terapéutica son los cambios producidos por el benznidazol sobre distintos parámetros inmunológicos. Entre ellos la reducción del número de células productoras de interferón γ específicas anti-*T. cruzi*^{34,35}, y la disminución de títulos con la técnica de Multiplex (una serología no convencional)³⁶, que muestran el impacto del tratamiento en un 70% de los pacientes.

En un reciente estudio³⁷, evaluamos el impacto del benznidazol en pacientes crónicos (53 tratados y 89 no tratados) sobre las pruebas serológicas convencionales seriadas, realizadas en forma anual durante una mediana de 3 años. Las diferencias estadísticas fueron marcadas entre tratados y no tratados, tanto para la disminución de títulos serológicos como para la negativización de pruebas serológicas. La suma de reducciones de títulos y negativización de 2 y 3 pruebas serológicas postratamiento alcanzó al 45% de los pacientes, remarcando el concepto de impacto del tratamiento con benznidazol 5 mg/Kg/día durante 30 días (Figura 2). Estos resultados muestran una muy buena correlación con los hallazgos del Multiplex, una serología no convencional con alta especificidad para *T. cruzi*, con la ventaja potencial de ser utilizado como técnica única de monitoreo serológico postratamiento.

Curación versus impacto del tratamiento

Es conveniente reflexionar acerca de los criterios de efectividad del tratamiento anti-*T. cruzi* y la comparación con la eficacia terapéutica en otras enfermedades crónicas, de varias décadas de evolución. En muchas de ellas, la tasa de curación es baja o no se alcanza la cura. Aunque el máximo objetivo es la eliminación del parásito, probablemente ninguna droga, en el

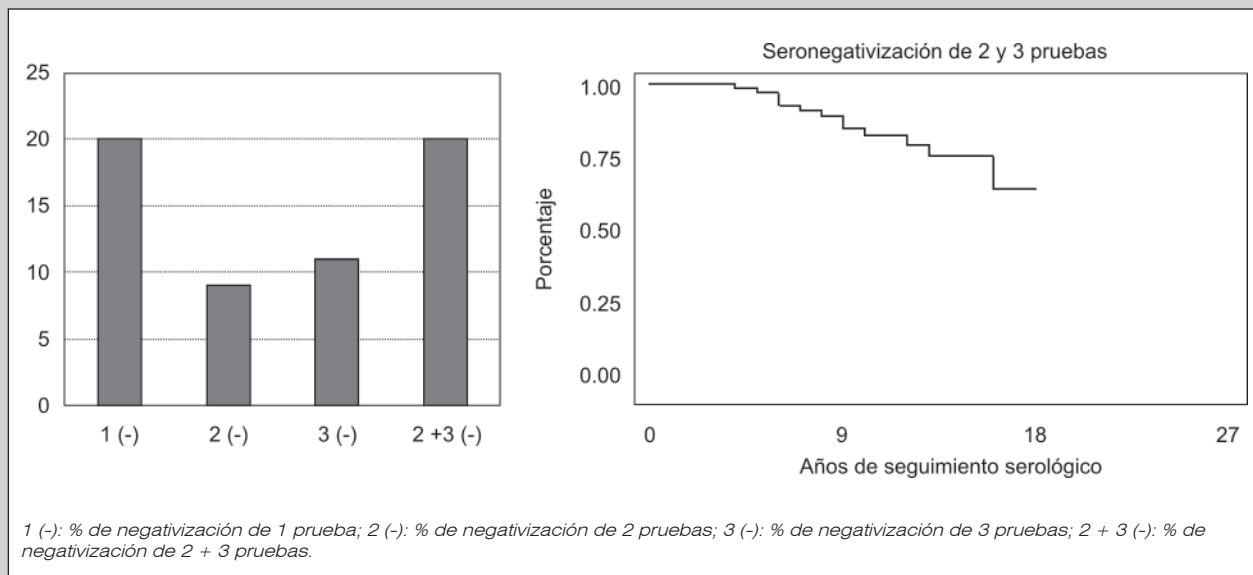


Figura 3. Evolución serológica y curva de Kaplan-Meier para cura parasitológica de pacientes que recibieron tratamiento incompleto con benznidazol

presente o en el futuro, alcance el 100% de efectividad deseado. Sin embargo, otros objetivos terapéuticos son igualmente importantes además del criterio de cura³⁶, como la estabilidad clínica, la disminución de la carga parasitaria, los cambios de la serología convencional y no convencional, y el status inmunitario favorable para que el tratamiento sea efectivo. Estas herramientas pueden agruparse como un concepto de "impacto del tratamiento", que nos permite una evaluación de la eficacia de diferentes drogas antiparasitarias, más allá del criterio estricto de cura parasitológica.

Pacientes crónicos con criterios de curación

Aún se debate sobre la posibilidad de alcanzar la negativización completa de la serología con el tratamiento antiparasitario de pacientes adultos crónicos. En nuestro centro, hemos confirmado la negativización de 2 y 3 pruebas serológicas previamente reactivas en 107 pacientes crónicos con 14 años de seguimiento serológico promedio (comunicación personal). De ellos, el 77% recibieron tratamiento etiológico previo, y el 23% restante son casos de cura parasitológica espontánea. El análisis multivariado permitió identificar que los pacientes con criterio de cura parasitológica fueron más jóvenes al ingreso del seguimiento ($p < 0.01$), presentaron menos cambios electrocardiográficos durante la evolución ($p < 0.007$), evidenciaron una menor tasa de progresión de la cardiopatía ($p < 0.02$) y recibieron con mayor frecuencia el tratamiento antiparasitario ($p < 0.03$). Respecto a las variables que expresan el perfil socioeconómico, se pudo determinar que los pacientes con criterio de cura parasitológica tuvieron un

tiempo menor de residencia en área endémica ($p < 0.002$) y un número de años de estudio mayor ($p < 0.01$)³⁹.

Pacientes que recibieron tratamiento incompleto

Aproximadamente el 20% de los adultos tratados con benznidazol suspenden sin completar el esquema de administración debido a dermatitis probablemente desencadenada por hipersensibilidad retardada. En promedio, dicha suspensión ocurre alrededor del día décimo desde el inicio del tratamiento, por lo cual se considera no satisfactorio desde el punto de vista clínico. Sin embargo, la observación de casos con tratamientos incompletos que durante el seguimiento mostraron la seroconversión de 2 y 3 pruebas nos impulsó a evaluar la eficacia de benznidazol en esta situación. Sorprendentemente, el 20% de los pacientes adultos que recibieron tratamiento incompleto con benznidazol (16/81) durante una mediana de 10 días reunieron el criterio de curación ampliado (negativización de 2 y 3 pruebas serológicas previamente reactivas)³⁷. La Figura 3 muestra la evolución de la serología de pacientes que no pudieron completar el tratamiento etiológico (comunicación personal).

Conclusiones

Existe la necesidad de eliminar o reducir el número de parásitos en la enfermedad de Chagas crónica. La cura debe ser el logro máximo a alcanzar, aunque otros objetivos como el impacto del tratamiento sobre varias herramientas de monitoreo son igualmente importantes desde el punto de vista clínico y de-

berían ser incluidos como concepto de eficacia del tratamiento antiparasitario.

Bibliografía

- WHO Technical Report Series 905. Control of Chagas disease, Aetiological treatment. Geneva, Switzerland. 2002:1-109.
- Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, *et al.* Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007;298:2171-81.
- Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M, Gómez i Prat J, *et al.* Diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en áreas donde la infección por *Trypanosoma cruzi* no es endémica. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:285-93.
- Kierszenbaum F. Where do we stand on the autoimmunity hypothesis of Chagas disease?. *Trends Parasitol*. 2005;21:513-6.
- Viotti R, Vigliano C. Etiological treatment of chronic Chagas disease: neglected evidence by evidence-base medicine. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5:717-26.
- Jones EM, Colley DG, Tostes S, Lopes ER, Vnencak-Jones CL, McCurley TL. Amplification of a *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg*. 1993;48:348-57.
- Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J*. 1994;127:151-62.
- Tarleton R. Parasite persistence in the aetiology of Chagas disease. *Int J Parasitol*. 2001;31:550-54.
- Higuchi ML, Benvenuti LA, Reis MM, Metzger M. Pathophysiology of the heart in Chagas disease: current status and new developments. *Cardiovasc Res*. 2003;60:96-107.
- Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic
- Andrade SG, Stocker-Guerret S, Pimentel AS, Grimaud JA. Reversibility of cardiac fibrosis in mice chronically infected with *T. cruzi*, under specific chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1991;86:187-200.
- García S, Ramos CO, Senra F, Vilas-Boas F, Rodrigues MM, Campos-de-Carvalho AC *et al.* Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas disease decreases cardiac alterations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1521-8.
- Hyland KV, Leon JS, Daniels MD, Giasfi N, Woods LM, Bahk TJ, *et al.* Modulation of autoimmunity by treatment of an infectious disease. *Infect Immun*. 2007;75:3641-50.
- Bustamante JM, Bixby LM, Tarleton RL. Drug-induced cure drives conversion to a stable and protective CD8+ T central memory response in chronic Chagas disease. *Nature Med*. 2008;14:542-50.
- Fernández MC, González Cappa SM, Solana ME. *Trypanosoma cruzi*: Immunological predictors of benznidazole efficacy during experimental infection. *Exp Parasitol*. 2010;124:172-80.
- Gurtler RE, Segura EL, Cohen JE. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina. *Emerg Infect*. 2003;9:29-32.
- Hermann E, Truysens C, Alonso-Vega C, *et al.* Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* is associated with maternal enhanced parasitemia and decreased production of interferon-gamma in response to parasite antigens. *J Infect Dis*. 2004;189:1274-81.
- Moraes-Souza H. Chagas infection transmission control: situation of transfusional transmission in Brazil and other countries of Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94:419-23.
- Pirard M, Iihoshi N, Boelaert M, Basanta P, Lopez F, Van der Stuyt P. The validity of serologic tests for *Trypanosoma cruzi* and the effectiveness of transfusional screening strategies in a hyperendemic region. *Transfusion*. 2005;45:554-61.
- Schijman A, Vigliano C, Burgos J, *et al.* Early diagnosis of recurrence of *Trypanosoma cruzi* infection by polymerase chain reaction after heart transplantation of a chronic Chagas heart disease patient. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:1114-17.
- Diez M, Favaloro L, Bertolotti A, Burgos JM, Vigliano C, Lastra MP, *et al.* Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:1633-40.
- Rivera J, Hillis LD, Levine BD. Reactivation of cardiac Chagas disease in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol*. 2004;94:1102-3.
- Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, *et al.* Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol*. 2007;101:31-50.
- Bestetti RB, Theodoropoulos TA. A systematic review of studies on heart transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. *J Card Fail*. 2009;15:249-255.
- The Chagas' Disease Argentine Collaborative Transplant Consortium and Cascade D. Chagas' Disease and Solid Organ Transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42:3354-3359.
- Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59:526-9.
- de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, *et al.* Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet*. 1996;348:1407-13.
- Fabbro De Suanza 'bar D, Arias E, Streiger M, Piacenza M, Ingaramo M, Del Barco M, *et al.* Evolutionary behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazole) and untreated chronic chagasic patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2000;42:99-109.
- Gallerano RR, Sosa RR. Interventional study in the natural evolution of Chagas disease. Evaluation of specific antiparasitic treatment. Retrospective-prospective study of antiparasitic therapy. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2000;57:135-62.
- Cancado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002;44:29-37.
- Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, *et al.* Long-Term Cardiac Outcomes of Treating Chronic Chagas Disease with Benznidazole versus No Treatment. A Nonrandomized Trial. *Ann Intern Med*. 2006;144:724-734.
- Sosa Estani S, Viotti R, Segura E. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104: 167-80.
- Murcia L, Carrilero B, Muñoz MJ, Iborra MA, Segovia M. Usefulness of PCR for monitoring benznidazole response in patients with chronic Chagas' disease: a prospective study in a non-disease-endemic country. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1759-64.
- Bertocchi G, Alvarez MG, Perez D, Armenti A, Viotti R, Lococo B, *et al.* Evaluación inmunológica del tratamiento con benznidazole en la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Argent Cardiol*. 2008;76:260-5.
- Laucella SA, Mazliah DP, Bertocchi G, Alvarez MG, Cooley G, Viotti R, *et al.* Changes in *Trypanosoma cruzi*-specific immune responses after treatment: surrogate markers of treatment efficacy. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1675-84.
- Cooley G, Etheridge RD, Boehlke C, *et al.* High Throughput Selection of Effective Serodiagnostics for *Trypanosoma cruzi* infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2:e316.
- Viotti R, Vigliano C, Álvarez MG, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, *et al.* Impact of Aetiological Treatment on Conventional and Multiplex Serology in Chronic Chagas Disease. *PLoS Negl Trop Dis* 5, e1314, 2011.
- Cancado JR. Criteria of Chagas disease cure. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94:331-5.
- Viotti R, Vigliano C, Álvarez MG, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, *et al.* El impacto de las condiciones socioeconómicas sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1224-32.

Nuevas evidencias de efectividad del tratamiento antiparasitario en la enfermedad de Chagas crónica

Actualización Estudio Clínico STOP-CHAGAS (Study of Oral Posaconazole in the Treatment of Asymptomatic Chronic Chagas Disease)

Carlos A. Morillo, MD, FRCPC, FACC, FHRS, FESC

Professor Department of Medicine, Cardiology Division. McMaster University, Hamilton Health Sciences. Population Health Research Institute.

Correspondencia: Carlos A. Morillo, MD, FRCPC, FACC, FHRS, FESC. Department of Medicine, Cardiology Division. McMaster University, Hamilton Health Sciences. Population-Health Research Institute. David Braley CVSRI, Room C3-120. 237 Barton St. East. Hamilton, ON, Canada L8L 2X2. E-mail: morillo@hhsc.ca, morillc@mcmaster.ca

Resumen

STOP-CHAGAS (Study of Oral Posaconazole in the Treatment of Asymptomatic Chronic Chagas Disease) es un estudio de Fase II, randomizado, placebo-controlado, ciego para POS (posaconazol) que compara el POS con BNZ (benznidazol) administrado de forma abierta a dosis de 400 mgr/día durante 60 días. Se randomizarán 140 pacientes en 4 grupos: Grupo 1: POS 400 mg/12h (n=40); Grupo 2: POS PO placebo 400 mgr/12h (n=40); Grupo 3: POS PO 400 mg/12h + BNZ PO 200 mg/12h (n=40); Grupo 4: POS PO placebo 400 mg/12h + BNZ PO 200 mg/12h (n=40). El criterio primario de eficacia es la proporción de pacientes con al menos dos PCR negativas consecutivas, durante el seguimiento post-tratamiento (300 días de seguimiento post-tratamiento). El estudio se hace en Argentina, Colombia, México y Venezuela. El reclutamiento se inició en Noviembre de 2011 y se esperan resultados en 2013.

Palabras clave: Benznidazol. Enfermedad de Chagas. Tratamiento etiológico. Posaconazol.

Summary

STOP-CHAGAS (Study of Oral Posaconazole in the Treatment of Asymptomatic Chronic Chagas Disease) is a phase II randomized, placebo controlled blinded dose searching study comparing posaconazole (POS) as monotherapy versus benznidazole (BNZ) administered in an open-label fashion at a dose of 400mg day for 60 days. One hundred and forty patients will be randomized into four groups: Group 1: POS 400 mg

(10 mL) BID (n=40); Group 2: POS PO placebo 10 mL BID (n=40); Group 3: POS PO 400 mg (10 mL) BID and BNZ PO 200 mg BID (n=40); Group 4: POS PO placebo 10 mL BID and BNZ PO 200 mg BID (n=40). Primary Outcome is the proportion of patients with at least 2 consecutive negative PCR samples during follow-up that will be for a maximum of 300 after finalizing the 60 day treatment period. The study is being conducted in Argentina, Colombia, Mexico and Venezuela. Recruitment has started and the results are expected to be available in 2013.

Key words: Benznidazole. Chagas Disease. Etiologic Treatment. Posaconazole.

Introducción

La enfermedad de Chagas es una enfermedad olvidada que se asocia con el nivel socio-cultural. Se calcula que entre 8 a 10 millones de personas se encuentran crónicamente infectados de los cuales aproximadamente 20% a 30% desarrollarán cardiopatía chagásica. Se calcula que ocurren anualmente unas 12.500 muertes¹⁻³. La cardiomiopatía chagásica es la forma más común de cardiomiopatía no-isquémica a nivel global, y usualmente conduce a una pérdida en la productividad anual que se estima económicamente en 18 billones de dólares. Los tratamientos actuales tienen eficacia limitada en adultos y en algunas regiones se ha reportado resistencia al tratamiento, por lo tanto se necesitan nuevos tratamientos más eficaces y con mejor perfil de seguridad mejor que el Benznidazole (BNZ) y el Nifurtimox (NFX)⁴.

El BNZ y NFX son en la actualidad los únicos tratamientos disponibles para la infección por *T. cruzi*⁵. La alta tasa de efectos indeseables que lleva a la discontinuación temprana del tratamiento junto con la aparición de resistencia al BNZ han generado el interés en nuevos tratamientos⁶. Las guías de tratamiento actuales recomiendan tratamiento en todos los casos de infección aguda en los cuales la eficacia excede el 80% evaluado mediante la ausencia de anticuerpos a IgG después del tratamiento^{6,7}. El tratamiento etiológico también se recomienda en pacientes hasta 18 años con infección crónica por *T. cruzi*, donde la eficacia medida por la ausencia de anticuerpos a la IgG es alrededor del 60%^{6,7}. La eficacia del BNZ en el tratamiento de la fase asintomática de la enfermedad de Chagas varía entre el 5% al 11% utilizando la PCR como medición de eficacia y respuesta al tratamiento⁸. La eliminación del parásito en la fase asintomática es de interés desde el punto de vista de salud pública teniendo en cuenta que se podría modificar de forma substancial la evolución natural de la enfermedad.

El Posaconazol (POS) es un triazol de amplio espectro actualmente aprobado para el tratamiento de infecciones por hongos agresivos⁹. POS inhibe el ergosterol y tiene un perfil farmacocinético favorable con una vida media prolongada y buen volumen de distribución. POS está considerado como una buena alternativa de tratamiento para erradicación del amastigote intracelular que es el que predomina en la fase crónica de la enfermedad de Chagas⁹. La concentración inhibitoria mínima de POS que es eficaz para tratar los amastigotes de *T. cruzi* es de 0.3 nM, 1000-veces menor que la CIM de BNZ¹⁰. En modelos murinos

de enfermedad de Chagas crónica, POS ha demostrado una tasa de cura parasitaria del 60% al 75%, determinada mediante la demostración de ausencia de parásitos después del tratamiento¹⁰. Una publicación reciente ha documentado un tratamiento exitoso con POS en una mujer con enfermedad de Chagas crónica que se encontraba recibiendo tratamiento inmunosupresivo para el manejo de lupus eritematoso¹¹. Estudios de terapia combinada con BNZ y ketoconazol en un modelo murino de infección aguda por *T. cruzi* demostró una respuesta significativamente superior de la terapia combinada comparada con la monoterapia con BNZ, sugiriendo una posible sinergia¹². La información revisada sugiere que la terapia combinada potencialmente puede ser útil particularmente en pacientes con enfermedad de Chagas crónica teniendo en cuenta que el BNZ y otros azoles tienen una eficacia limitada en esta fase^{13,14}.

Diseño

Estudio STOP-CHAGAS

STOP-CHAGAS es un estudio fase II, randomizado, placebo-controlado, POS ciego con BNZ administrado de forma abierta. Una dosis de POS administrada como monoterapia o en combinación con BNZ, en pacientes con infección crónica por *T. cruzi* en fase asintomática.

Después de obtener consentimiento informado los pacientes entran en una fase de tamizaje por 30 días. Los pacientes elegibles serán randomizados durante la visita del día 1 a uno de los cuatro grupos de tratamiento (1:1:1:1) (Figura 1):

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

Todos los pacientes recibirán 60 días de tratamiento y serán seguidos durante 300 días después de finalizar el tratamiento y se evaluará la respuesta terapéutica mediante PCR¹⁵.

Cinco mediciones de PCR cualitativa serán tomadas una vez el tratamiento haya sido finalizado (días 90, 120, 150, 180, y 360). Una respuesta exitosa será definida de acuerdo a los dos criterios descritos a continuación:

- PCR cualitativa negativa en el día 180, o día 150 en caso que la muestra del día 180 no este disponible y,
- PCR cualitativa negativa en al menos dos de las siguientes muestras: ej., días 120 y 150, o días 90 y 120 si la muestra del día 180 no está disponible.

Esta definición es un poco rigurosa y está basada en el hecho que se desconoce la validez del uso de PCR como biomarcador de eficacia terapéutica.

Criterios de inclusión

Población:

Población elegible: Adultos >18 años y <50 años de edad con 2 pruebas serológicas diagnósticas confirmatorias de infección por *T. cruzi*.

Los pacientes deben cumplir con **TODOS** los siguientes criterios listados a continuación:

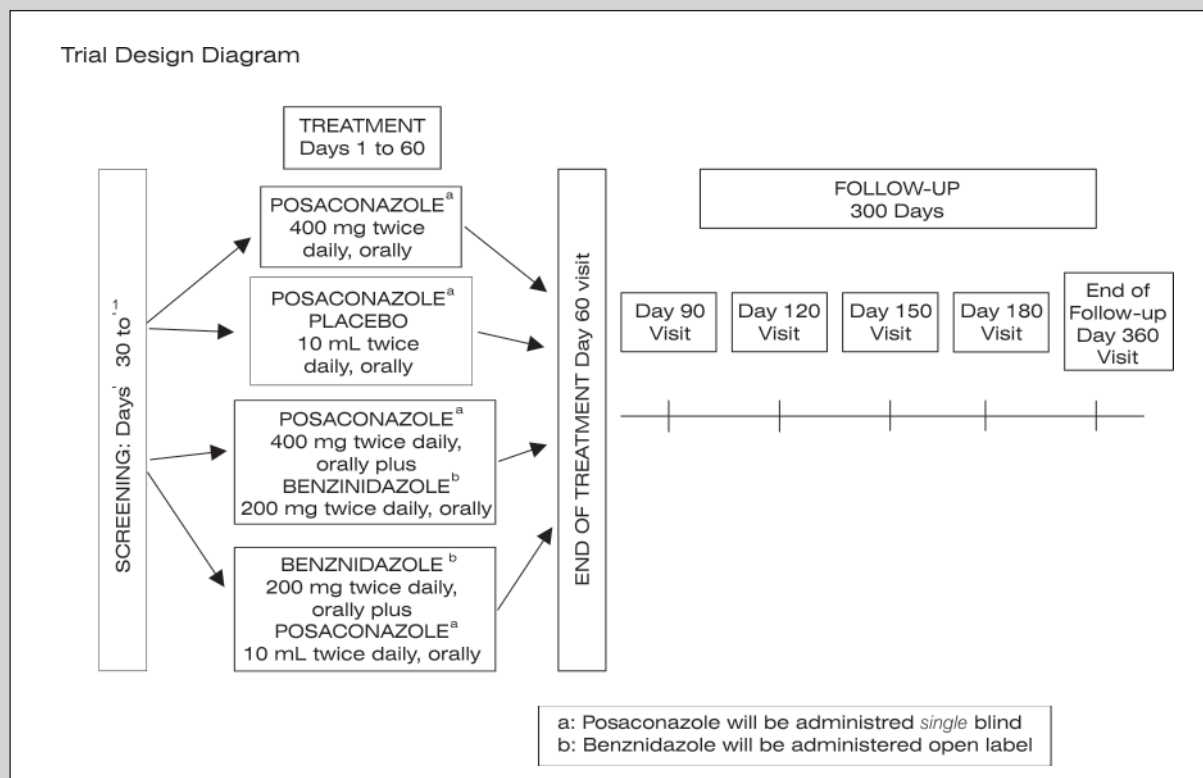


Figura 1. Trial Design Diagram

- Todos los pacientes deben estar en capacidad de proveer consentimiento informado por escrito.
- Todos los pacientes deben ser > de 18 años y < de 50 años de edad, de ambos géneros y cualquier etnia con un peso ≥ 60 kg, y que tengan la intención de adherirse al esquema de seguimiento y procedimientos del estudio.
- Todos los pacientes deberán tener serología positiva para *T. cruzi* en al menos 2 de las 3 siguientes pruebas: inmunofluorescencia indirecta, hemaglutinación indirecta, o ELISA.
- PCR positiva para *T. cruzi*.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones normal.
- Ecocardiograma bi-dimensional normal.
- Holter de 24 horas sin evidencia de taquicardia ventricular o arritmia ventricular maligna.
- Pruebas de laboratorio hemograma y bioquímica sanguínea normales.
- Mujeres con posibilidad de gestación deben estar utilizando algún método de contracepción.
- Mujeres con posibilidad de estar embarazadas deben tener una prueba de beta-hCG negativa.

Criterios de exclusión:

Los pacientes serán excluidos del estudio si cumple con cualquiera de los criterios listados:

- Peso <60kg.
- Mujeres que están lactando, embarazadas o que planifiquen un embarazo.
- Inmunodeficiencias de cualquier tipo o personas con terapia inmunosupresora.
- Historia de megacolon o megaesófago con trastornos en la deglución.
- Tratamiento previo con BNZ o NFX.
- Familiares de un paciente que ya participa en este estudio o que viven en la misma residencia.
- Alergias conocidas o hipersensibilidad a los azoles.
- Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >2,5 veces el límite superior normal en el momento del tamizaje.
- Creatinina sérica >2,5 mg/dL o 200 micromoles en la visita de tamizaje.
- Historia de alcoholismo.

Criterio primario de eficacia

El desenlace primario de eficacia está relacionado con el objetivo primario del estudio. El desenlace primario de eficacia del estudio STOP-CHAGAS es la proporción de sujetos que demuestran una respuesta exitosa al tratamiento con POS comparada con placebo. Una respuesta exitosa se define como: (1) PCR cualitativa negativa en el Día 180, o Día 150 si la muestra del Día 180 no está disponible y (2) una PCR cualitativa negativa en por lo menos 2 de las muestras previas (ej., Días 120 y 150, o Días 90 y 120 si la muestra del Día 180 no está disponible).

Criterios de eficacia secundarios

Los desenlaces secundarios son la proporción de pacientes que cumplen con los criterios de una respuesta exitosa como previamente definida para otras posibles comparaciones en este estudio (ej., POS versus BNZ; BNZ versus placebo; y POS + BNZ versus POS, versus BNZ, and versus placebo) y la proporción de sujetos con PCR cualitativa negativa en cada una de las visitas de evaluación del estudio (días 30, 60, 90, 120, 150, 180, y 360).

Otros criterios de eficacia

Resultados de la PCR cuantitativa en cada visita individual serán también evaluados y analizados.

Estado actual estudio STOP-CHAGAS

STOP-CHAGAS es un estudio multicéntrico multinacional conducido en 4 países (Argentina, Colombia, México y Venezuela), y es coordinado por el *Population Health Research Institute* de McMaster University, en Hamilton, Canadá. El primer paciente fue incluido en Argentina en noviembre de 2011, el seguimiento finalizara en noviembre del 2012 y se espera tener los resultados en el primer trimestre del 2013. En la actualidad 11 pacientes han sido incluidos y la muestra total será 144 pacientes. En promedio, el 60,2% de los pacientes inicialmente testados tienen PCR positiva basal.

Conclusión

El estudio **STOP-CHAGAS** es un estudio randomizado multicéntrico, de fase II, que explora la eficacia del POS comparado contra BNZ en pacientes en la llamada fase indeterminada de la enfermedad de Chagas sin evidencia de compromiso cardiomiopático. El estudio STOP-CHAGAS proporcionará información sobre la eficacia basada en la respuesta de la PCR al tratamiento, así como información sobre la sinergia entre el POS y BNZ en pacientes en fase indeterminada.

Estudio STOP-CHAGAS

- *Investigador Principal*: Carlos A. Morillo.
- *Comité Ejecutivo*: Chair: Carlos A. Morillo.
- *Comité Ejecutivo*: S Sosa-Estani, A Avezum, S Yusuf, S Chrolavicious.

- *Comité Operativo*: C Morillo (Chair), A Avezum (Co-Chair), S Yusuf, S Chrolavicious, S Crowley, S Sosa-Estani, H.
- *Comité Monitoreo Seguridad*: R Diaz (Chair), H Acquatella, J Lazzari, R Robins.
- *Centros Coordinadores*: Population Health Research Institute, McMaster University, HHSC, Hamilton, Canadá (C Morillo, S Yusuf, S Chrolavicious, S Crowley).

Investigadores principales por país:

- *Argentina*: S Sosa-Estani, TA Orduna, FA Silva-Nieto, MP Bernachea, R Carrizo, R Manzur, CA Cuneo, G Perez-Pardos, J Beloscar, E Oshiro, MC Bangher, L Gomes, M. Leguizamo, MA Auteri, G Mazo, VI Volberg, M Mallagray
- *Colombia*: F Rosas, S Navarrete, R Quiroz, JJ Rey, M Vacca.

STOP-CHAGAS es financiado por:

Merck Sharp &Dohme

Bibliografía

1. World Expert Committee. Control of Chagas disease. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2002;905:i-vi, 1-109.
2. World Bank. World Development Report 1993: Investing in health. Oxford University Press; 1993. p. xii + 329.
3. Morel CM, Lazdins J. Chagas disease. *Nat Rev Microbiol* 2003;1:14-5.
4. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas Disease. *Lancet* 2010;375:1388-402.
5. Urbina JA, Docampo R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends Parasitol* 2003;19:495-501.
6. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States. A systematic review. *JAMA* 2007;299:2171-81.
7. Castro I, Andrade JP, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Marin Neto JA, Chagas AC, et al. 1st Latin American Guidelines on the Diagnosis and Management of ChagasCardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2 Suppl 1):1-48.
8. Fernandes CD, Tiecher FM, Balbinot MM, Liarte DB, Scholl D, Steindel M, et al. Efficacy of benznidazole treatment for asymptomatic chagasic patients from state of Rio Grande do Sul evaluated during a three years follow-up. *MemInstOswaldo Cruz* 2009;104:27-32.
9. DOC ID 3771208. Investigator's Brochure: Information for the Investigational Product Posaconazole SCH 56592 Antifungal Agent. Kenilworth (NJ, USA): Schering-Plough Research Institute; 2010 Jun.
10. Urbina JA, Payares G, Contreras LM, Liendo A, Sanoja C, Molina J, et al. Antiproliferative effects and mechanism of action of SCH 56592 against *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*: In vitro and in vivo studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1771-77.
11. Pinazo MJ, Espinosa G, Montserrat Gállego, López-Chejade PL, Urbina JA, Gascón J. Successful treatment with posaconazole of a patient with chronic Chagas disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:583-87.
12. Araujo MSS, Martins-Filho OA, Pereira MES, Brenner Z. A combination of benznidazole and ketoconazole enhances efficacy of chemotherapy of experimental Chagas' disease. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:819-24.
13. Vioti R, Vigliano C. Etiological treatment of chronic Chagas disease: neglected "evidence" by evidence-based medicine. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:717-26.
14. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, Avezum A, Connolly SJ, Sosa-Estani S, et al. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment on Chagas' cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J* 2008;156:37-43.
15. Britto C. Usefulness of PCR-based assays to assess drug efficacy in Chagas disease chemotherapy: value and limitations. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2009;104Suppl 1:122-35.

Evaluación de Posaconazol como nuevo agente contra la enfermedad de Chagas

I. Molina¹, J. Gómez², F. Salvador¹, B. Treviño², N. Serré², E. Sulleiro¹, D. Pou², S. Roure³, L. Valerio³, A. Pahissa¹

¹ Servei Malalties Infeccioses Hospital Universitari Vall Hebron.

² Unitat Medicina Tropical i Salut Internacional Drassanes. ³ Unitat de Salut Internacional Metropolitana Nord

Resumen

Las opciones de tratamiento actualmente aprobadas contra la enfermedad de Chagas son el Benznidazol y el Nifurtimox. En la fase aguda se han documentado curaciones entre el 65-80% llegando prácticamente al 100% en los casos de transmisión congénita tratados durante los primeros años de vida. En los casos de infección crónica el grado de evidencia se reduce considerablemente, llegándose a conseguir unas tasas de curación de entre el 15 y el 40%. Si a esto se le añade una elevada tasa de efectos secundarios que obliga en casi un 20% de las ocasiones a suspender definitivamente el tratamiento, tenemos un escenario terapéutico pobre. Por lo tanto, teniendo en cuenta la considerable toxicidad y la insuficiente respuesta terapéutica del tratamiento actual con benznidazol, la eficacia clínica y serológica de posaconazol como tratamiento tripanocida mostrada en el modelo animal y la seguridad y buena tolerancia de posaconazol en el ser humano, nos pareció razonable evaluar este medicamento como un nuevo agente tripanocida en el ser humano.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Tratamiento. Posaconazol.

Summary

The currently approved treatment options for Chagas disease are benznidazole and nifurtimox. Concerning to the acute phase, has been documented a cure rate between 65-80% reaching almost 100% in congenital transmission cases during the first years of life. In case of chronic infection the degree of evidence is greatly reduced, achieving cure rates between 15 and 40%. If this is added a high rate of side effects that require almost 20% of cases the interruption of the treatment, we have a poor therapeutic setting. Therefore, taking into account the considerable toxicity and insufficient therapeutic response of current treatment with benznidazole, clinical and serological efficacy of posaconazole as a trypanocidal therapy in animal models and safety and good tolerance of posaconazole in humans, we seemed reasonable to evaluate this drug as a new trypanocidal agent in humans.

Key words: Chagas' disease. Treatment. Posaconazol.

En el momento actual el arsenal terapéutico para la enfermedad de Chagas se basa principalmente en el Benznidazol y el Nifurtimox, con unas tasas de respuesta terapéutica que dependen de la fase de la enfermedad. En la fase aguda se han

documentado curaciones de entre el 65-80% llegando prácticamente al 100% en los casos de transmisión congénita tratados durante los primeros años de vida. En los casos de infección crónica el grado de evidencia se reduce considerablemente, llegándose a conseguir unas tasas de curación entre el 15 y el 40%. La escasez de estudios sobre el tratamiento de la enfermedad de Chagas en pacientes adultos en fase crónica es una de las grandes limitaciones existentes. Si a estas cifras de curación insuficientes se le añade la elevada tasa de efectos secundarios, que en aproximadamente un 20% de los casos obliga a suspender la medicación, se reduce considerablemente la tasa de éxito de estos medicamentos.

La tendencia a tratar a los pacientes adultos con enfermedad de Chagas en fase crónica se basa principalmente en la menor progresión clínica de la miocardiopatía que presentan los pacientes tratados comparados con aquellos que no han recibido tratamiento². Los resultados que se obtengan del ensayo clínico BENEFIT, el primer ensayo aleatorizado, doble ciego que compara benznidazol con placebo para el tratamiento de los pacientes afectados con miocardiopatía de leve a moderada que está todavía en marcha, sin duda aportará evidencia suficiente sobre esta indicación³.

De todas maneras, este escenario tan desfavorable obliga a la búsqueda de nuevos agentes tripanocidas. Uno de los grupos de medicamentos con un potencial más prometedor es el de los inhibidores de la síntesis de ergosterol, fundamental para la estabilidad de la membrana de los protozoos. El grupo del Dr. Urbina, una vez evaluados tales medicamentos en el modelo murino, tanto en fase aguda como en crónica, apuntó que posaconazol podría ser el inhibidor del ergosterol más potente jamás testado contra el *Trypanosoma cruzi*^{4,5}.

Este medicamento ya ha sido aprobado por las agencias reguladoras del medicamento tanto europeas como americanas como antifúngico, y por tanto ya existen estudios de seguridad en humanos, así como una amplia experiencia clínica. Los únicos inconvenientes son su posible toxicidad sobre el tejido de conducción cardíaco, y sobre todo su elevado y prohibitivo precio.

Por lo tanto, teniendo en cuenta la considerable toxicidad y la insuficiente respuesta terapéutica del tratamiento actual con benznidazol, la eficacia clínica y serológica de posaconazol como tratamiento tripanocida mostrada en el modelo animal y la seguridad y buena tolerancia de posaconazol en el ser humano, nos pareció razonable evaluar este medicamento como un nuevo agente tripanocida en el ser humano.

Diseñamos un ensayo clínico tipo "futility trial" aleatorizado, no enmascarado y abierto para demostrar que el tratamiento con posaconazol de la enfermedad de Chagas en fase crónica es seguro, bien tolerado y capaz de inducir una negativización mantenida de la carga parasitaria. Para tal efecto hemos incluido un total de 78 pacientes, 26 por rama, que han recibido de manera aleatorizada benznidazol o posaconazol en dos dosificaciones. Una considerada como la dosis máxima autorizada en seres humanos de 800 mg al día, y otra de 200 mg al día. Una vez concluida la fase de seguimiento obtendremos los primeros resultados de efectividad de posaconazol en humanos

que sin duda aportarán gran información y servirán para diseñar futuros estudios.

Bibliografía

1. Caryn Bern. Antitrypanosomal Therapy for Chronic Chagas' Disease. *N Engl J Med* 2011;364:2527-34.
2. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:724-34.
3. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, et al. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am. Heart. J.* 2008;156:37-43.
4. Urbina JA, Payares G, Contreras LM, et al. Antiproliferative effects and mechanism of action of SCH 56592 against *Trypanosoma* (*Schizotrypanum*) *cruzi*: in vitro and in vivo studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(7):1771-7.
5. Molina J, Martins-Filho O, Romanha AJ, et al. Activities of the triazole Derivative SCH 56592 (posaconazole) against Drug-Resistant strains of the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi* in Immunocompetent and immunosuppressed murine host. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(1):150-5.

Justificación y diseño de un estudio de fase II de prueba de concepto del E1224, un nuevo fármaco candidato para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de chagas crónica

F. Torrico¹, I. Ribeiro², C. Alonso-Vega³, F. Alves², MJ. Pinazo⁵, L. Ortiz⁴, J. Gascón⁵

¹Facultad de Medicina. Universidad Mayor de San Simón (UMSS). Cochabamba, Bolivia. ²DNDi (Drugs for Neglected Disease Initiative). Rio de Janeiro, Brasil. ³Plataforma de Atención Integral a los pacientes con enfermedad de Chagas. Bolivia. ⁴Universidad Juan Misael Saracho (UJMS). Tarija, Bolivia. ⁵Centro de Investigación en Salud Internacional de Barcelona (CRESIB, Hospital Clínic- Universitat de Barcelona.) Barcelona, España
Correspondencia: Dr. Faustino Torrico, 371 Av. Aniceto Arce. Cochabamba Bolivia. E-mail: foxtorrico@yahoo.com

Resumen

Hay una gran necesidad de nuevos fármacos para tratar la enfermedad de Chagas crónica. El desarrollo de nuevos fármacos para esta enfermedad se ha visto obstaculizado por la falta de marcadores tempranos de la respuesta al tratamiento y los largos períodos de seguimiento necesarios para evaluar la eficacia terapéutica. Con el perfil de seguridad benigno, los resultados prometedores in vitro e in vivo y la farmacocinética favorable (PK), el E1224, una sal mono-lisina soluble en agua del pro-fármaco Ravuconazol, es considerado un candidato prioritario para estudios clínicos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Se describe el diseño de un estudio de Fase II de prueba de concepto para la evaluación de E1224 en adultos con Chagas crónico indeterminado.

Palabras clave: E1124. Estudio fase II. Chagas crónico. Estudio.

Summary

There is a dire need for new drugs to treat Chronic Chagas disease (CD). Clinical development in this disease has been hampered by the lack of early markers of treatment response and the long periods of follow-up. With the benign safety profile, the encouraging in vitro and in vivo results and favorable pharmacokinetics (PK), E1224, a water-soluble monolysine salt form ravuconazole pro-drug, is considered a priority candidate for development for CD treatment. We describe the design of a proof-of-concept clinical trial for the evaluation of E1224 in adult chronic indeterminate CD.

Key words: E1224. Phase II study. Chronic Chagas disease.

Introducción

Los conceptos básicos sobre el tratamiento específico antiparasitario de la Enfermedad de Chagas Crónica producida por el protozooario *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) han tenido una evolución importante en las últimas décadas, es así que Comité de expertos de la OMS en 1991¹ indica que no existe información suficiente sobre la efectividad del tratamiento tripanomicida para prevenir el desarrollo de la enfermedad de Chagas crónica, por lo que éste no está indicado durante la fase indeterminada de la infección; en el 2002 el segundo reporte del Comité de expertos² indica que recientemente se ha establecido un consenso por el cual los pacientes en la fase crónica de la enfermedad de Chagas deben ser tratados con medicamentos parasiticidas. La persistencia del parásito en las lesiones cardíacas crónicas fundamentan este cambio de conducta². Una evaluación sistemática de la literatura existente sobre este tema³ llega a la conclusión de que en las personas entre 19 y 50 años con Chagas Crónica forma indeterminada o cardiomiopatía leve o moderada, el tratamiento con medicamentos antiparasiticidas debería ser ofertado.

Desde hace más de 40 años, sólo dos medicamentos son recomendados para el tratamiento de la enfermedad de Chagas: el benznidazol (BZN) y el nifurtimox (NFX)⁴, estos dos medicamentos presentan algunos inconvenientes que limitan su utilización en pacientes con Chagas crónico como es su importante toxicidad sobre todo en personas adultas y las lagunas en el conocimiento sobre su eficacia terapéutica⁵⁻⁷.

Debido a las limitaciones que presentan estos dos medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica, nuevos enfoques terapéuticos se están desarrollando en la actualidad^{8,9}.

Entre ellos tenemos a los nuevos antimicóticos derivados triazólicos, que al inhibir la biosíntesis del ergosterol del *T. cruzi*, molécula esencial para el crecimiento y supervivencia del parásito y por sus propiedades farmacocinéticas aptas para el tratamiento de esta infección intracelular, se presentan como alternativas para el tratamiento de la enfermedad de Chagas¹⁰⁻¹⁵. Varios derivados triazólicos han sido sometidos a estudio en modelos animales de CD, entre ellos D08701, posaconazol, ravuconazol (RAV)^{11,15-17}, albaconazol, y TAK-

187^{11,15-17}. En particular, ya se había demostrado que RAV poseía actividad potente tanto *in vitro* como *in vivo*, induciendo a la cura parasitológica en ratones con infecciones agudas, inclusive aquellas causadas por cepas de *T. cruzi* resistentes a BZN. Se observó también actividad supresora en modelos de perros¹⁸⁻²².

El ravuconazol ha sido evaluado en forma prolongada en modelos animales y en ensayos en humanos, inclusive en ensayos sobre eficacia y seguridad de Fase 2 en candidiasis oro faríngea y esofágica y onicomicosis así como para la prevención de infecciones micóticas invasivas en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas. Se trata de un antimicótico triazólico de amplio espectro con actividad *in vitro* frente a la mayoría de las especies *Cándida* y *Aspergillus*, y a algunas especies de hongos filamentosos no-*Aspergillus*, *Cryptococcus*, dermatofitos, y hongos que provocan micosis endémicas^{16,20,23-33}.

E1224 es una forma de sal mono-lisina soluble en agua del pro-fármaco Ravuconazol (un éter fosfonooximetil de RAV). E1224 se convierte rápidamente a RAV *in vivo*: por consiguiente la información obtenida en las evaluaciones tanto pre-clínicas como clínicas de RAV se consideran relevantes para E1224.

E1224 se encuentra disponible en formulaciones intravenosas y orales (comprimidos de 50 y 100 mg). Se han completado estudios generales de toxicología y seguridad farmacológica, así como cinco estudios clínicos de Fase 1: estudios de dosis ascendentes, de carga simple y múltiple y mantenimiento, estudio de biodisponibilidad y efecto de los alimentos; estudio de dosis ascendente, de carga múltiple y mantenimiento de E1224 administrado por vía intravenosa durante 14 días; efecto de E1224 sobre enzimas del citocromo P450; y estudio de seguridad cardíaca y evaluación completa del QTc. Los estudios farmacocinéticos demostraron que E1224 se convierte rápidamente a RAV con una vida media terminal larga de 7,7 a 10,5 días.

En vista del buen perfil de seguridad, los alentadores resultados obtenidos en estudios practicados con animales y los resultados favorables desde el punto de vista de la farmacocinética, se considera a E1224 candidato prioritario para el desarrollo clínico como tratamiento de la enfermedad de Chagas por lo que se diseña un estudio clínico de Fase II de prueba de concepto del E1224.

Objetivos del estudio

Objetivo general

Determinar si cada uno de los tres esquemas diferentes de E1224 resultan eficaces y seguros para erradicar la parasitemia de *T. cruzi* en individuos con enfermedad de Chagas crónica indeterminada, en comparación con placebo.

Objetivo primario

Determinar si al menos uno de los tres esquemas de dosis de E1224 administrado por vía oral resulta más eficaz que placebo en individuos con enfermedad de Chagas crónica indeter-

minada, y establecer la cantidad de pacientes que negativizaron su PCR en análisis seriados cualitativos (3 resultados negativos PCR) al final del tratamiento (EOT).

Entre los objetivos secundarios destacar

- Evaluar comparativamente el tiempo para la erradicación de la parasitemia con respecto a cada uno de los esquemas de E1224 y BZN versus el de placebo.
- Comparar la sostenibilidad de la erradicación parasitológica de los diferentes esquemas de dosis de E1224 y BZN en relación con placebo a los 4,6 y 12 meses de seguimiento.
- Medir la reducción en la carga del parásito en los días 8, 15, 36, EOT, y en los meses 4, 6 y 12 del seguimiento, mediante PCR cuantitativa.
- Evaluar la respuesta serológica (por serología convencional y no-convencional) al final del tratamiento (EOT) y a los 4, 6 y 12 meses de seguimiento.
- Evaluar los cambios experimentados en los niveles de los biomarcadores (péptido cerebral natriurético, troponina, marcadores protrombóticos, apolipoproteína A1) al EOT y a los meses 4, 6 y 12 del seguimiento y correlación con la eliminación del parásito, según medición por PCR en tiempo real.
- Caracterizar los parámetros farmacocinéticos poblacionales de E1224 y BZN administrados vía oral en adultos con CD crónica indeterminada en fase inicial.
- Evaluar la incidencia de Eventos Adversos Serios y/o eventos adversos que determinen la suspensión del tratamiento.
- Proceder a la realización de evaluaciones cualitativas y de criterios múltiples (varios criterios de eficacia, seguridad y consideraciones prácticas) de las dosis de E1224 y BZN versus placebo.
- Evaluar genotipificación e identificación por RFLP-PCR de los productos kDNA de las poblaciones parasitarias antes y después del tratamiento entre pacientes en los que falla el tratamiento.

Diseño del estudio

El diseño del estudio es con control de placebo y activo (BNZ), aleatorizado, prospectivo, ciego con respecto al evaluador, ciego con respecto a E1224 y placebo, comparativo, para determinar la dosis y con prueba de concepto. Se realiza con cinco grupos en paralelo.

Un total de 230 pacientes serán incluidos en el estudio (46 por grupo).

Este estudio clínico incluye cinco grupos paralelos:

- Tres de ellos reciben una de las tres diferentes dosis oral de E1224 (1 grupo con dosis alta por ocho semanas, un grupo de dosis baja por 8 semanas y un grupo de dosis corta por 4 semanas e igualada con placebo hasta las 8 semanas).
- Uno que recibe placebo como control negativo.

- Uno que recibe BZN como control positivo para el tratamiento de la EC en adultos.

Criterio de valoración primario

Eliminación de la parasitemia en la RT-PCR cualitativa seriada (3 resultados negativos de PCR) al final del tratamiento.

Criterios de valoración secundarios

- Erradicación parasitológica sostenida hasta el año del seguimiento por RT-PCR seriada.
- Cambios en diferentes biomarcadores como respuesta al tratamiento (péptido natriurético cerebral, troponina, factores protrombóticos, Apolipoproteína A1 y pruebas de serodiagnóstico multiplex) y de serología convencional y no convencional.
- Los cambios en los niveles de los biomarcadores serán correlacionados con la erradicación del parásito y los parámetros de la farmacocinética del BZN o del E1224.
- Seguridad y tolerabilidad de E1224 y BNZ.
- Parámetros farmacocinéticos poblacionales del E1224 y BZN.

Los resultados de eficacia y seguridad de este ensayo clínico darán pautas para la decisión de proceder con una evaluación de fase III del E1224 en el tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica.

Población objetivo

Un total de 230 pacientes adultos (18 a 50 años) serán incluidos en el estudio (46 por cada grupo) con la forma crónica indeterminada de la enfermedad de Chagas y que cumplan los criterios de inclusión detallados en el protocolo.

Instituciones participantes

Este estudio clínico se desarrolla con los auspicios de DNDI (*Drug for Neglected Disease Iniciativa*) en dos centros de la Plataforma de Atención Integral de Pacientes con Enfermedad de Chagas, en Tarija y Cochabamba Bolivia y con la participación de CRESIB (Centre de Recerca en Salut International de Barcelona, España), la Universidad Mayor de San Simón de Cochabamba, Bolivia, la Universidad Juan Misael Saracho de Tarija, Bolivia, de CEADES Salud y Medio Ambiente, Bolivia y el apoyo del Programa Nacional de Control de Chagas de Bolivia.

Bibliografía

1. WHO. Control of Chagas disease. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, WHO Technical Report Series 811. *World Health Organ Tech. Rep. Ser.* 811. 1991.
2. WHO. Control of Chagas disease. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, WHO Technical report Series N° 905. 2002.
3. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A, Jr., Marin-Neto JA, Dantas RO *et al.* Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA* 2007; 298(18):2171-81.
4. Coura JR, Borges-Pereira J. Chronic phase of Chagas disease: why should it be treated? A comprehensive review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011;106(6):641-5.
5. Coura JR. Present situation and new strategies for Chagas disease chemotherapy: a proposal. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104(4):549-54.

6. Viotti R, Vigliani C, Lococo B, Alvarez MG, Petti M, Bertocchi G *et al.* Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7(2):157-63.
7. Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, López-Chejade P, Gállego M, Ayala E, del Cacho E, Soy D, Gascon J. Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(11):4896-9.
8. Muñoz MJ, Murcia L, Segovia M. The urgent need to develop new drugs and tools for the treatment of Chagas disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9(1):5-7.
9. Sosa-Estani S, Viotti R, Segura EL. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104 Suppl 1:167-80.
10. Urbina JA. Lipid biosynthesis pathways as chemotherapeutic targets in kinetoplast parasites. *Parasitology* 1997;114 Suppl:S91-S99.
11. Urbina JA. Specific treatment of Chagas disease: current status and new developments. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14(6):733-41.
12. Urbina JA. Chemotherapy of Chagas disease. *Curr Pharm Des* 2002;8(4):287-95.
13. Urbina JA. Ergosterol biosynthesis and drug development for Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104 Suppl 1:311-8.
14. Urbina JA. New advances in the management of a long-neglected disease. *Clin Infect Dis* 2009;49(11):1685-7.
15. Urbina JA. Specific chemotherapy of Chagas disease: relevance, current limitations and new approaches. *Acta Trop* 2010;115(1-2):55-68.
16. Diniz LF, Caldas IS, Guedes PM, Crepalde G, de Lana M, Carneiro CM *et al.* Effects of ravuconazole treatment on parasite load and immune response in dogs experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(7):2979-86.
17. Urbina JA, Docampo R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends Parasitol* 2003;19(11):495-501.
18. Duschak VG. A decade of targets and patented drugs for chemotherapy of Chagas disease. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2011;6(3):216-59.
19. Duschak VG, Couto AS. An insight on targets and patented drugs for chemotherapy of Chagas disease. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2007;2(1):19-51.
20. Buckner FS, Navabi N. Advances in Chagas disease drug development: 2009-2010. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23(6):609-16.
21. Buckner FS. Experimental chemotherapy and approaches to drug discovery for *Trypanosoma cruzi* infection. *Adv Parasitol* 2011;75:89-119.
22. Buckner FS. Sterol 14-demethylase inhibitors for *Trypanosoma cruzi* infections. *Adv Exp Med Biol* 2008;625:61-80.
23. Andes D, Marchillo K, Stamstad T, Conklin R. In vivo pharmacodynamics of a new triazole, ravuconazole, in a murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(4):1193-9.
24. Arian S, Rex JH. Ravuconazole Eisai/Bristol-Myers Squibb. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3(4):555-61.
25. Clemons KV, Stevens DA. Efficacy of ravuconazole in treatment of mucosal candidosis in SCID mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(12):3433-6.
26. Clemons KV, Martinez M, Calderon L, Stevens DA. Efficacy of ravuconazole in treatment of systemic murine histoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(3):922-4.
27. Girmenia C. New generation azole antifungals in clinical investigation. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18(9):1279-95.
28. Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ, Patterson TF. Efficacy of ravuconazole (BMS-207147) in a guinea pig model of disseminated aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(2):353-7.
29. Mikamo H, Yin XH, Hayasaka Y, Satoh M, Tamaya T. Effect of ravuconazole, a new triazole antifungal, in a rat intraabdominal abscess model. *Chemotherapy* 2001;47(5):377-80.
30. Mikamo H, Yin XH, Hayasaka Y, Shimamura Y, Uesugi K, Fukayama N *et al.* Penetration of ravuconazole, a new triazole antifungal, into rat tissues. *Chemotherapy* 2002;48(1):7-9.
31. Petraitienė R, Petraitis V, Lyman CA, Groll AH, Mickiene D, Peter J *et al.* Efficacy, safety, and plasma pharmacokinetics of escalating dosages of intravenously administered ravuconazole lysine phosphoester for treatment of experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(4):1188-96.
32. Urbina JA, Payares G, Sañoja C, Lira R, Romanha AJ. In vitro and in vivo activities of ravuconazole on *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21(1):27-38.
33. Yan JH, Marino MR, Smith RA, Kanamaluru V, O'Mara EM, Grasela DM. The effect of ravuconazole on the pharmacokinetics of nelfinavir in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 2006;46(2):193-200.

Comunicaciones orales

Enfermedad de Chagas crónica en Chile. Tratamiento con nifurtimox

I. Zulantay¹, N. Bravo¹, C. Muñoz¹, M. Saavedra¹, C. Venegas¹, A. Solari¹, S. Ortiz¹, A. Schijman², M. Bissio², W. Apt Baruch¹

¹Laboratorio Parasitología Básico-Clinico. BIOCELMO-ICBM. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. ²INGEBI-CONICET Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Inés Zulantay. Independencia 1027. Santiago, Chile.
E-mail: izulanta@med.uchile.cl

Antecedentes

La enfermedad de Chagas es un problema y un desafío para la salud pública de países con importante número de infectados sin tratamiento etiológico. En la actualidad existe consenso que todo paciente puede ser tratado, con excepción de enfermedad de Chagas crónica avanzada; hasta hoy, no existen marcadores tempranos de cura¹; las nuevas tecnologías pueden ser útiles en la evaluación de eficacia quimioterapéutica²; los fármacos anti-parasitarios podrían tener sensibilidad selectiva con diferentes linajes de *Trypanosoma cruzi* y, el nifurtimox (NF) está disponible en Chile para el tratamiento de individuos con enfermedad de Chagas³.

Objetivos

Determinar en pre-terapia el rendimiento de las técnicas parasitológicas xenodiagnóstico (XD), PCR-S y PCR-XD; tratar a individuos con enfermedad de Chagas crónica de acuerdo a criterios establecidos; evaluar la tolerancia del NF en adultos; realizar un seguimiento prolongado post-terapia; detectar cepas refractarias a NF mediante genotipificación de *T. cruzi* y, evaluar la PCR a tiempo real (qPCR) como herramienta de evaluación de eficacia (Dr. Alejandro Schijman-Colaboración Internacional. Proyecto Fondecyt 1100768).

Métodos: Estudio con Consentimiento Informado (Comité Ética, Facultad Medicina, Universidad de Chile). Individuos con enfermedad de Chagas procedentes de las Provincias de Choapa y Combarbalá, IV Región, Chile; red de médicos y profesionales con formación y asesoría permanente (W. Apt); controles clínicos y de laboratorio pre y post-terapia en centro asistencial e investigadores en terreno. Técnicas según métodos descritos^{2,4}.

Resultados preliminares

En 100 individuos evaluados pre-terapia mediante XD, PCR-S y PCR-XD, se detectó *T. cruzi* circulante en 84% de los casos⁴. Más del 90% de los casos tienen pruebas hepáticas

y hemograma pre-terapia normales. La mayoría de los casos pre-terapia se encuentran infectados con una combinación de 3 linajes de *T. cruzi* (TcI, TcII y TcV). Se han observado reacciones adversas graves con NF, causa de suspensión de terapia en el 5% de los casos. En post-terapia, TcI parece ser el más resistente al fármaco en comparación a los otros linajes identificados. Para pesquisar *T. cruzi* post-terapia, se mantiene la secuencia creciente de XD, PCR-S y PCR-XD. Tres casos positivos XD post-terapia, confirmado por PCR-XD, evidencian fracaso de NF. La frecuencia de resultados positivos pre-terapia, es significativamente mayor que los positivos post-terapia. Están establecidas las condiciones para cuantificar *T. cruzi* por qPCR en sangre y deyecciones de triatominos alimentados mediante XD.

Conclusiones preliminares

NF reduce la parasitemia en seguimientos recientes y menores a dos años, presenta reacciones adversas graves y parece existir cepa-susceptibilidad.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas crónica. Nifurtimox. Evaluación de eficacia.

Financiamiento: Proyectos Fondecyt 1100768-1080445.

Bibliografía

1. Apt W. Current and developing therapeutic agents in the treatment of Chagas disease. *Drug Des Devel Ther*. 2010;24(4):243-53.
2. Schijman AG, Bisio M, Orellana L, Sued M, Duffy T, Mejia Jaramillo AM, et al. International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5(1):e931.
3. Apt W, Zulantay I. Update on the treatment of Chagas' disease. *Rev Med Chil*. 2011;139(2):247-57.
4. Zulantay I, Apt W, Valencia C, Torres A, Saavedra M, Rodríguez J, et al. Detection of *Trypanosoma cruzi* in untreated chronic chagasic patients is improved by using three parasitological methods simultaneously. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(10):2224-6.

Prevención de las reacciones adversas asociadas al Benznidazol mediante el uso combinado de dosis escalonadas y dextrofeniramina

A. Rodríguez-Guardado¹, M. Rodríguez², F. Pérez², V. Carcaba¹, J. Carton¹

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas. UCG Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. ²Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Central de Asturias.

Correspondencia: azucenarodriguez@telecable.es

Objetivo

El Benznidazol es considerado en nuestro medio el tratamiento de elección de la infección por *T. cruzi*, a dosis de 5mg/kg/día tres veces al día durante 60 días. Las reacciones adversas descritas

para el benznidazol afectan entre el 4% y el 20% de los pacientes, siendo las más frecuentes: reacciones de hipersensibilidad cutánea, alteraciones gastrointestinales y neurotoxicidad periférica. También se han descrito alteraciones en las pruebas de función hepática y alteraciones hematológicas. La presencia de reacciones adversas es un factor limitante del tratamiento. Se describe el efecto del uso combinado de un tratamiento escalonado con dosis progresivamente altas de benznidazol y de antagonistas de receptores H-1 en la aparición de reacciones adversas en pacientes chagásicos tratados con éste fármaco antiparasitario.

Materiales y métodos

Se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Chagas confirmada mediante serología atendidos en la consulta de Medicina Tropical del Hospital Universitario Central de Asturias. En todos los pacientes se administró un esquema terapéutico consistente en la administración de benznidazol en pauta ascendente de 50 mg/día cada dos días hasta llegar a una dosis completa de 5 mg/kg/día acompañada de dextrofeniramina (2 mg/12 h) durante las 3 primeras semanas de tratamiento. Se excluyeron los pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco, antecedentes de enfermedad hepática o digestiva activa, enfermedades sistémicas: autoinmunes o neoplásicas, hematológicas, renales, cardiovascular severa, hipoproteínemia y/o desnutrición, consumo activo de alcohol o que requirieran recibir fármacos durante el estudio que afectasen el metabolismo del benznidazol. Los pacientes incluidos fueron evaluados cada 15 días durante el tratamiento mediante anamnesis, examen físico y realización de hemograma y bioquímica con pruebas de función hepática y renal. Se registraron cada una de los eventos adversos (EA) aparecidos durante el estudio, describiéndose su relación con el tratamiento, su gravedad e intensidad. Los eventos adversos se clasificaron en ausentes: ausencia de experiencia adversa; *leves*: eventos que no entorpecían la actividad ni requería tratamiento; *moderados*: requiriendo de un tratamiento sintomático para permitir la actividad; *graves*: aquellos que pudiesen comprometer la vida del paciente, dejar secuelas o provocar incapacidad, requiriendo tratamiento inmediato y la suspensión del tratamiento.

Resultados

Se incluyeron 19 pacientes (60% varones, edad media 37 años). Dos pacientes procedían de Paraguay y el resto de Bolivia. Todos los pacientes presentaban una serología positiva para *T. cruzi* mediante dos técnicas serológicas positivas y tenían una reacción en cadena de la polimerasa positiva para *T. cruzi*. Todos los pacientes completaron el tratamiento. No se produjo ninguna suspensión del tratamiento ni se requirieron modificaciones de dosis. Sólo dos pacientes describieron la aparición de eventos adversos en forma de náuseas leves que no precisaron tratamiento y que aparecieron en los primeros 15 días de tratamiento. No se produjo ningún caso de hipersensibilidad cutánea. El recuento hematológico y las pruebas de función hepática no sufrieron cambios durante todo el tratamiento.

Conclusiones

La elevada frecuencia de reacciones adversas observada en los pacientes tratados con Benznidazol constituye una importante limitación al tratamiento. El uso combinado de una pauta ascendente lenta del fármaco junto a antagonistas de los receptores H-1 parece disminuir la aparición de estas reacciones adversas aunque sería necesario un estudio prospectivo, doble ciego para avalar estos resultados.

Tolerabilidad al nifurtimox en pacientes con reacciones de hipersensibilidad al benznidazol

JA. Pérez-Molina¹, J. Sojo-Dorado¹, F. Norman¹, B. Monge-Maillo¹, M. Díaz-Menéndez¹, P. Albajar-Viñas², R. López-Vélez¹

¹Medicina Tropical. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. IIRICIS. Carretera de Colmenar Km 9, 1. 28034 Madrid. España. ²Departamento de control de Enfermedades Tropicales Desatendidas. Organización Mundial de la Salud, Ginebra. Suiza.
Correspondencia: jose.perezmolina@gmail.com

Introducción y objetivo

Benznidazol (BNZ) y nifurtimox (NFX) son los dos únicos fármacos aprobados para el tratamiento de la infección por el *Trypanosoma cruzi*. Su actividad antiparasitaria, así como su toxicidad, es consecuencia de la reducción de su grupo nitro por el sistema citocromo P450¹ lo que podría dar lugar a toxicidad aditiva, si no se espacian suficientemente, o a toxicidad cruzada por similitud estructural. Nuestro objetivo es describir el perfil de seguridad y tolerabilidad de NFX, en pacientes que interrumpieron el tratamiento con BNZ tras sufrir una reacción de hipersensibilidad (RHs).

Métodos

Estudio descriptivo de una cohorte prospectiva de pacientes con enfermedad de Chagas tratados y seguidos en el Hospital Ramón y Cajal (Madrid). Los participantes son seguidos de acuerdo a un protocolo estandarizado en el que BNZ se administra a dosis de 5/mg/kg/d x 60d y NFX 8mg/kg/d x 60-90d. En este estudio se incluyeron aquellos sujetos que interrumpieron el tratamiento con BNZ tras una RHs (exantema cutáneo acompañado o no de afectación de mucosas, fiebre o alteraciones analíticas). Para la graduación de los efectos adversos se usaron los criterios del *National Cancer Institute* (CTCAE; Versión 3.0; año 2006). El NFX fue suministrado gratuitamente por la Organización Mundial de la Salud tras su solicitud por uso compasivo.

Resultados

Se incluyeron 18 pacientes (16 mujeres), todos en estadio crónico indeterminado (Tabla 1): 17 de Bolivia y uno de Chile,

con una mediana de edad de 35,5 años (Rango 15-50). La mediana de tiempo hasta la aparición de una reacción adversa con BNZ fue de 9 días, con una mediana de gravedad de 3 (P₂₅₋₇₅ 2-3). Quince pacientes (83,3%) tuvieron algún tipo de reacción adversa atribuible a NFX, de los que 5 suspendieron el fármaco (27,8%), principalmente por intolerancia gastrointestinal y/o alteraciones del sistema nervioso central y periférico. Sólo un paciente presentó lesiones cutáneas con NFX, éstas fueron leves, no precisaron la retirada del fármaco ni tratamiento específico.

Conclusiones

A pesar de las similitudes químicas y de metabolización entre ambos fármacos, el uso de NFX no parece asociarse a un incremento de RHs en pacientes que las presentaron previamente con BNZ. No obstante, el perfil de tolerabilidad de NFX fue malo dando lugar a una elevada proporción de abandonos, de manera similar a lo descrito previamente en la literatura².

Palabras clave: Infección por *Trypanosoma cruzi*. Benznidazol. Tolerabilidad a Nifurtimox.

Key words: *Trypanosoma cruzi* infection. Benznidazole. Nifurtimox tolerability.

Bibliografía

1. Castro JA, de Mecca MM, Bartel LC. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). *Hum Exp Toxicol*. 2006;25(8):471-9.
2. Jackson Y, Alirol E, Getaz L, Wolff H, Combescure C, Chappuis F. Tolerance and Safety of Nifurtimox in Patients with Chronic Chagas Disease. *CID* 2010;51(10):69-75.

Efectos adversos por Benznidazol y su relación con las concentraciones plasmáticas del fármaco en pacientes con enfermedad de Chagas crónica

MJ. Pinazo¹, D. Soy², E. Posada¹, L. Guerrero², J. Ribas², J. Gascón¹

¹Sección Medicina Tropical. Centro de Salud Internacional. ²Servicio Farmacia. Hospital Clínic Barcelona. Universidad de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia: E-mail: dsosy@clinic.ub.es

Introducción

El fármaco del que disponemos en España para el tratamiento de la enfermedad de Chagas es el Benznidazol (BZD). El régimen posológico óptimo de BZD para el tratamiento de la enfermedad de Chagas es de 5 mg/kg/día repartidas en dos tomas. Estudios previos realizados en cultivos tisulares demuestran que las concentraciones plasmáticas de fármaco con mínima actividad tripanosomicida se encuentran entre los

Tabla 1. Jose Pérez Molina, *et al.* Descripción de los antecedentes y de la evolución clínica de los pacientes tratados con nifurtimox

Caso	Sexo/Edad (años)	Dosis total BNZ (g)	Días hasta reacción adversa con BNZ	Evolución con BNZ (Gravedad*)	Tiempo entre fármacos	Tratamiento con NFX: Días/dosis total (g)	Evolución con NFX (Gravedad*)
1	M (36)	NC	NC	Erupción (NC)	9 años	113 / 60,7	Dolor abdominal (1) Mialgias (1) Anorexia (2)
2	H (37)	6,3	6	Erupción (3) Hipertansaminasemia (3) Sudoración (1)	94 días	120 / 64,8	Exantema (1) Insomnio (2) Anorexia (1) Hipertansaminasemia (1)
3	M (45)	3,6	8	Erupción (3) Cefalea (2)	36 días	12 / 7,2	SUSPENDIDO Cefalea (2) Mareos (1) Náuseas (1)
4	H (40)	5,1	17	Urticaria (3)	185 días	13 / 2,9	SUSPENDIDO Cefalea (3) Artralgias (2) Insomnio (3) Ansiedad (3) Neuropatía sensorial (1)
5	M (31)	10	3	Erupción (1)	66 días	119 / 64,3	Buena tolerancia
6	M (26)	2,4	8	Urticaria (3)	340 días	95 / 42,5	Buena tolerancia
7	M (31)	2,8	7	Urticaria (2)	138 días	10 / 2,4	SUSPENDIDO Disnea (1) Tos (1) Diarrea (1) Náuseas (1) Dolor abdominal (1)
8	M (41)	2,4	8	Erupción (3) Leucopenia (2)	72 días	122 / 36,5	Dispepsia (1) Neuropatía sensorial (1) Anorexia (1)
9	M (29)	3	10	Urticaria (3) Cefalea (3)	205 días	85 / 35,7	Anorexia (1)
10	M (24)	3,6	10	Erupción (3)	73 días	104 / 45,8	Anorexia (1)
11	M (24)	3,6	12	Urticaria (2)	50 días	129 / 61,4	Náuseas (1)
12	M (43)	9,9	11	Urticaria (1)	180 días	92 / 72,2	Anorexia (1) Insomnio (1)
13	M (35)	3	9	Erupción (3) Leucopenia (1)	96 días	90 / 48,6	Nauseas (1)
14	M (40)	7,2	9	Urticaria (2)	27 días	29 / 11,8	SUSPENDIDO Insomnio (1) Depresión (1) Dolor abdominal (1) Nauseas (2)
15	M (36)	4	10	Erupción (2)	410 días	92 / 44,2	Buena tolerancia
16	M (23)	2,4	6	Erupción (3) Fiebre (1)	105 días	90 / 43,2	Anorexia (1) Nauseas (1)
17	M (15)	3	8	Erupción (2)	245 días	58 / 24,4	Insomnio (2)
18	M (50)	4,4	10	Erupción (1) Leucopenia (1) Cefalea (1)	223 días	44 / 29,0	SUSPENDIDO Dolor abdominal (3) Neuropatía periférica (1)

Abreviaturas: BNZ: benznidazol, H: hombre, M: mujer, NFX: nifurtimox, NC: no consta. (*) se marca junto a cada efecto adverso el grado de la toxicidad según los criterios del National Cancer Institute, Ver 3.0, año 2006.

3-6 mg/L. Concentraciones plasmáticas iguales o superiores a 20 mg/L se han asociado a un mayor riesgo de aparición de efectos secundarios debidos al fármaco^{1,2}. Algunas se-

ries de pacientes refieren que la frecuencia de aparición de efectos secundarios moderados y graves es de 50% y 10%, respectivamente³.

Por ello se plantearon los siguientes objetivos de estudio:

- Establecer la relación entre las concentraciones séricas de BZD y la aparición de efectos adversos (EA) atribuibles a este fármaco en pacientes con enfermedad de Chagas crónica.
- Describir el espectro de EA secundarios al tratamiento específico con BZD en pacientes con enfermedad de Chagas crónica.

Método

Estudio prospectivo observacional. Se incluyeron en el estudio los pacientes con enfermedad de Chagas crónica que aceptaban participar en el estudio de manera voluntaria. A todos se les pidió la firma del consentimiento informado. La dosis de BZD fue de 5 mg/kg/día durante 60 días (máx 400 mg/día). Se monitorizaron: (i) el cumplimiento del tratamiento y (ii) la aparición de EA a través de visitas clínicas y controles analíticos quincenales durante el tratamiento. Se realizaron extracciones sanguíneas (10 mL) en predosis los días +15, +30, +45 y +60 días de iniciarse el tratamiento, para valorar concentraciones séricas de BZD. Se efectuaron extracciones adicionales si se producían EA. La determinación de BZD se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficacia con detección ultravioleta con metodología convenientemente validada⁴.

Resultados

Durante los 12 meses de estudio se incluyeron 54 pacientes: 17 hombres y 37 mujeres con edad media (SD): 37,4 (8,5) años vs. 35,3 (8,9) años, respectivamente ($p=0.491$; *t-test*). Las concentraciones séricas medianas (IQR) en predosis de BZD a los días +15, +30, +45 y +60 fueron 6,4 (1,9), 6,1 (1,8), 6,2 (2,2) y 5,7 (1,7) mcg/mL, respectivamente, sin observarse diferencias significativas en función del sexo del paciente ($p>0.05$; *Wilcoxon Rank Sum test*). De los 54 pacientes, 53 presentaron al menos un EA y 7 pararon el tratamiento por un EA grave. No se observaron diferencias significativas en las concentraciones medias (CM) de BZD entre hombres y mujeres, ni entre los dos grupos de EA (graves/ no graves), en ningún momento del estudio (día +15, +30, +45 y +60 días). Tampoco se evidenció ninguna correlación estadística entre

las CM y la edad de los pacientes. Se registraron 40 pacientes con reacción cutánea, de los cuales 21 fueron rash macular; 22 pacientes presentaron epigastralgias, 8 presentaron fiebre (15%), 28 parestesias y 30 artromialgia. La mediana del tiempo de presentación del primer efecto adverso en general fue de 15 días. La mediana del tiempo de aparición de EA (n, IQC) fue 15 días en el caso del primer episodio de EA cutáneos (40, 15); de 14 días en el caso de fiebre (8, 15); de 15 días en pacientes que presentaron prurito (38, 15), alteraciones gastrointestinales (41, 15) y alteraciones del aparato locomotor (40, 15). La incidencia de EA de todos los tipos se observó durante todo el seguimiento (60 días). Se observó cumplimiento completo del tratamiento en 42 pacientes (79%), siendo los 11 incumplidores (7 por efectos adversos y el resto por decisión propia) todas mujeres. No se observaron diferencias en el cumplimiento según la coexistencia de otras enfermedades o de tratamientos concomitantes.

Conclusión

La incidencia de efectos adversos por BZD en pacientes con enfermedad crónica de Chagas es de 2 episodios persona/mes. La aparición de EA adversos no presentó correlación con las concentraciones séricas del fármaco, que en todo momento se encontraron dentro del margen considerado terapéutico (eficaz y seguro).

Palabras clave: Benznidazol. Chagas. Concentraciones séricas. Efectos adversos.

Key words: Benznidazole. Chagas. Serum drug concentrations. Adverse effects.

Bibliografía

1. Raafaub J, Ziegler WH. Multiple-dose Kinetics of the Trypanosomicide Benznidazole in Man. *Drug Res* 1979;29:1611-4.
2. Raafaub J. Multiple-dose Kinetics of the Trypanosomicide Benznidazole in Man. *Drug Res* 1980;30:2192-4.
3. Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, López-Chejade D, Gállego M, Ayal E, Del Cacho E, Soy D, Gascón J. Tolerance of benznidazole in the treatment of Chagas disease in adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010;54(11):4896-9.
4. Guerrero L, Pinazo MJ, Posada E, Gascón J, Ribas J, Soy D. A high-performance liquid chromatographic method for benznidazole quantitation in plasma of Chagas disease patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011;49(1):77-82.

Actualización de los estudios con benznidazol: BENEFIT y TRAENA

“TRAENA” TRAtamiento EN pacientes Adultos. Una evaluación preliminar de un ensayo clínico aleatorizado con Benznidazolen la enfermedad de Chagas crónica

A. Riarte¹, E. Velázquez^{1,2}, N. Prado¹, AG. Schijman³, JC. Ramírez³, A. M. De Rissio¹, Y. Hernández¹, M. Esteva¹, C. Luna¹, A. Sinagra¹, AM. Ruiz^{1,2}

¹Instituto Nacional de Parasitología (INP) Dr. M Fatale Chaben. ANLIS Dr. CG Malbran. Ministerio de Salud. Buenos Aires. Argentina. ²CONICET. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de Argentina. ³Laboratorio de Biología Molecular de la Enfermedad de Chagas. Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI-CONICET). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Adelina Riarte. Av. Paseo Colón 568. Buenos Aires (1063). Argentina. E-mail: ariarte@yahoo.com.

Resumen

Fundamentos: El objetivo de TRAENA fue determinar si una droga parasitocida como el Benznidazol (Bz) era capaz de modificar la evolución natural de la enfermedad de Chagas (ECH) crónica en pacientes adultos.

Métodos: Se realizó un ensayo clínico aleatorizado (ECA) a doble ciego, en Fase III. Los pacientes se seleccionaron de la población urbana de la ciudad capital y la provincia de Buenos Aires. Se caracterizó su estadio clínico por evaluación médica, radiología de tórax y electrocardiograma (Kuschnir). La muestra se estimó en 750 con una potencia del 80% y un error α de 0,05; los pacientes fueron aleatorizados a Bz o Placebo (PI); la dosis de administración fue 5mg/kg/d durante 60 d. La evolución post tratamiento (p.t) se realizó por ELISA F29, ELISA convencional (ELISAc) y PCR en tiempo real (qPCR).

Resultados: TRAENA se desarrolló desde mayo 1999 a marzo 2010. Los datos serológicos y parasitológicos se refieren al total de pacientes, sin discriminar su asignación a Bz o PI ya que el ECA persiste “ciego”. La ELISA F29, detectó negativización serológica en el 23,3% mientras que la ELISAc lo hizo en el 22,5% de la población adulta. La qPCR fue positiva en el 84,3% en el tiempo 0, mientras que a los 8-16 meses p.t. lo fue en el 37,41% y a los 8-11 años p.t. en el 27,19% de la población.

Conclusiones: El antígeno F29 de *T. cruzi* y la qPCR parecen ser predictores tempranos del impacto del tratamiento con Bz en la población adulta con ECH crónica.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Ensayo clínico aleatorizado. Benznidazol. Tratamiento en pacientes adultos.

Summary

Rationale: The objective was to determine whether a parasiticide drug as benznidazole (Bz) was able to modify the natural history of chronic Chagas disease (CHD) in adult patients.

Methods: We performed a randomized clinical trial (RCT), double-blind, Phase III. Patients were selected from the urban population of the capital city and the province of Buenos Aires. Clinical stage was characterized by medical evaluation, chest X-ray and electrocardiogram (Kuschnir). The sample was estimated at 750 with a 80% power and α error of 0.05. Patients were randomized to Bz or placebo (PI); the administration dose was 5mg/kg/d for 60 d. The post treatment (p.t.) evaluation was performed by ELISA F29, conventional ELISA (cELISA) and real-time PCR (qPCR).

Results: TRAENA ran from May 1999 to March 2010. Serological and parasitological data were referred to all patients, no differentiation allocation arms to Bz or PI as the RCT remains "blind". The ELISA F29, detected negative conversion in 23.3% while cELISA did in 22.5% of the adult population. The qPCR was positive in 84.3% at time 0, while at 8-16 months p.t. it was 37.41% and at 8 - 11 years p.t. in 27.19% of the population.

Conclusions: The F29 antigen of *T. cruzi* and qPCR seem to be predictors of the early impact of Bz treatment in adults patients with chronic CHD.

Key words: Chagas disease. Clinical trial. Benznidazole. Chemotherapy in adult patients.

Introducción

La miocarditis crónica terminal (MCCT) es la manifestación clínica más severa de la enfermedad de Chagas (ECH). Cincuenta mil personas aproximadamente mueren por año por esta enfermedad, la mayoría de ellas en edad laboral activa. En América Latina, área endémica de la ECH, la MCCT es responsable del 18% de los casos de insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento sintomático, fallo cardíaco que una vez instalado reduce la expectativa de vida de los pacientes al 47% al año, al 19% a los 5 años y 9% a los 10 años¹ constituyendo un serio problema sanitario, social y económico en nuestros países.

El consenso sobre el tratamiento etiológico de la ECH crónica ha transcurrido a lo largo de diferentes etapas por posiciones científicas diferentes. En la década de los 80 en Argentina, la normativa elaborada por expertos no recomendaba la administración del tratamiento etiológico en pacientes adultos con ECH crónica basada en las evidencias científicas existentes hasta ese momento². Hoy, a la luz de nuevos estudios terapéuticos parece posible ejercer acciones activas preventivas del desarrollo de la MCCT. Sin embargo, las controversias generadas alrededor de la eficacia del tratamiento en la fase crónica de la enfermedad

se sustentan en la dificultad de comparar los efectos de los diferentes ensayos terapéuticos, en su mayoría no de tipo ensayo clínico aleatorizado (ECA), y a los efectos colaterales inducidos por las dos drogas de uso histórico y habitual en ECH como son el benznidazol (Bz) y el nifurtimox. Todos ellos factores que expresan la complejidad que implica realizar ECAs con pacientes no cautivos, y que constituyen herramientas necesarias para generar normas terapéuticas y conductas médicas basadas en evidencias científicas sustentables. El objetivo de TRAENA fue determinar si una droga parasiticida como el Bz, y por extensión cualquier otra droga parasiticida, era capaz de modificar la evolución natural de la ECH crónica en pacientes adultos mediante un ECA, y evaluar este efecto mediante puntos finales clínicos y de laboratorio.

Material y métodos

Se realizó un ECA, a doble ciego, en Fase III en el INP Dr. M. Fatala Chaben. Los pacientes con ECH crónica fueron seleccionados de la población que concurrió al Dpto. de Clínica, Patología y Tratamiento (~ 1.500/año) y se caracterizó su estadio clínico por evaluación médica, radiología de tórax y electrocardiograma de acuerdo a la clasificación de Kuschnir³. El ecocardiograma se indicó cuando se lo consideró necesario para la clasificación. La población en estudio fue la población con ECH, que nació en áreas endémica de Argentina o países vecinos, urbanizada en el tiempo de la selección en la Ciudad de Buenos Aires y el conurbano bonaerense de la provincia de Buenos Aires donde no existe transmisión vectorial y se realiza el control de los bancos de sangre. La muestra estimada fue de 750 pacientes con una potencia del 80% y un error α de 0,05. Con el objeto de inducir un efecto preventivo sobre la progresión de la ECH crónica, la población en estudio tuvo una distribución similar a la distribución natural de las diferentes fases de la ECH crónica en la población adulta. Los pacientes fueron aleatorizados a 2 tipos de intervenciones: Bz (5mg/kg/día durante 60 días) o Placebo (PI) por un investigador independiente de acuerdo a una lista de números aleatorios generada de un software y bajo la responsabilidad de un profesional bioestadístico.

Se incluyeron pacientes residentes en área urbana, reactivos por serología convencional (SC) por lo menos por 2 técnicas: ELISA convencional (ELISAc) e IFI, entre 20 y 55 años de edad en estadios 0, I, II y III de la ECH de acuerdo a la clasificación de Kuschnir³ y que aceptaron participar del ECA a través de la firma del consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con ECH crónica que hayan recibido tratamiento parasiticida previo; edad > de 60 años; con otras miocardiopatías (idiopática, alcohólica, periparto, isquémico necrótica, hipertensiva, valvular e hipertrófica); con enfermedad renal crónica; discrasia sanguínea; antecedentes de enfermedad hepática o hepatopatía presente; toda otra enfermedad clínica severa que disminuyera su expectativa de vida; antecedentes de status alérgico severo; pacientes embarazadas y pacientes que no hayan firmado el consentimiento informado.

Los puntos finales clínicos primarios considerados fueron mortalidad total, desarrollo de insuficiencia cardíaca, arritmias

severas con compromiso hemodinámico o implante de marcapasos o cardiodesfibrilador; y eventos clínicos secundarios agrandamiento del ventrículo izquierdo detectado por ecocardiograma (DDVI > 55mm), nuevo evento de insuficiencia cardíaca y presentación de ACV. Los puntos finales serológicos fueron negativización serológica permanente, sin nueva seroconversión durante el seguimiento, detectada por ELISA F294 o por una o dos de las técnicas de la SC. Se consideró eficacia terapéutica parcial cuando los pacientes presentaron disminución de los títulos de ELISA F29 o una de las técnicas de la SC y esta disminución fue igual a -3 DS de la media de distribución de los títulos de anticuerpos en el tiempo inicial del ECA.

Desarrollo de la PCR en tiempo real (qPCR). La muestra de sangre (5ml) se mezcló con igual volumen de tampón Guanidina 6M-EDTA 0.2 M pH 8.00 (GE); el ADN se extrajo a partir de 300µL de esta mezcla por columnas (Roche); para asegurar la eficiencia de la extracción se utilizó un estándar interno⁵; la qPCR se realizó aplicando un sistema *Taqman* multiplex en el que se usaron los "primers" *Cruzi* 1, *Cruzi* 2 y la sonda *Cruzi* 3⁶ así como los "primers" y sonda para la amplificación y detección del estándar interno⁵. Se usó una curva patrón preparada a partir de sangre negativa con GE contaminada con 100.000 par/mL de la cepa CL Brenner de *T. cruzi*. Una muestra se consideró válida cuando el control interno se amplificó dentro del rango establecido. Se consideró un resultado positivo de la qPCR detectable para *T. cruzi* cuando la curva de fluorescencia cruzó el umbral de corte originando un Ct (cyclethreshold) menor al Ct del control positivo que correspondió al límite de detección del método. Se realizó además una evaluación de la integridad del ADN en las muestras que habían sido conservadas entre 1 a 10 años, mediante una amplificación del gen humano para la ARNasa P (Applied Biosystems) que permitieron demostrar la excelente conservación de las muestras archivadas en tampón GE.

Cronograma de seguimiento: el seguimiento se realizó cada 4 meses hasta los 2 años y cada 6 meses hasta los 4 años y en adelante anualmente. A partir de la recomendación del Comité de Monitoreo Externo (CME) en el primer análisis interino el seguimiento se realizó cada 4 meses hasta los 2 años y de ahí anualmente.

La investigación biomédica que se realizó en este estudio se basó en la Guía de Recomendaciones a los especialistas en investigaciones biomédicas que involucran a seres humanos, especificada en Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 41ª Asamblea Médica Internacional, Hong Kong, septiembre 1989, como así también en criterios especificados por CIOMS2002⁷.

Resultados

TRAENA tuvo un seguimiento desde mayo de 1999 a marzo de 2010. A lo largo de su desarrollo tuvo una supervisión externa, y un CME realizó dos análisis interinos y un tercer análisis en octubre de 2011 que determinó que la evaluación final del ECA se realice en abril de 2012. El proceso de selección/inclusión finalizó en el año 2003. Se presenta sólo el perfil de los datos serológicos y parasitológicos referidos al total de pacientes sin discriminar los tratados con Bz o Pl ya que TRAENA persiste "ciego" en la actualidad. La Figura 1 muestra el flujo de selección de pacientes y la aleatorización a ambos brazos de asignación Bz y Pl. La distribución fue balanceada ya que hay un equilibrio en el N de cada grupo. La Figura 2 muestra el perfil de los anticuerpos detectados por ELISA F29 y por ELISAc en pacientes tratados y no tratados durante el seguimiento; la Figura 2A muestra una población de pacientes con títulos estables por ELISA F29, y la Figura 2B muestra el perfil de la población con negativización serológica (23,3%) por ELISA F29; la Figura 2C muestra un perfil

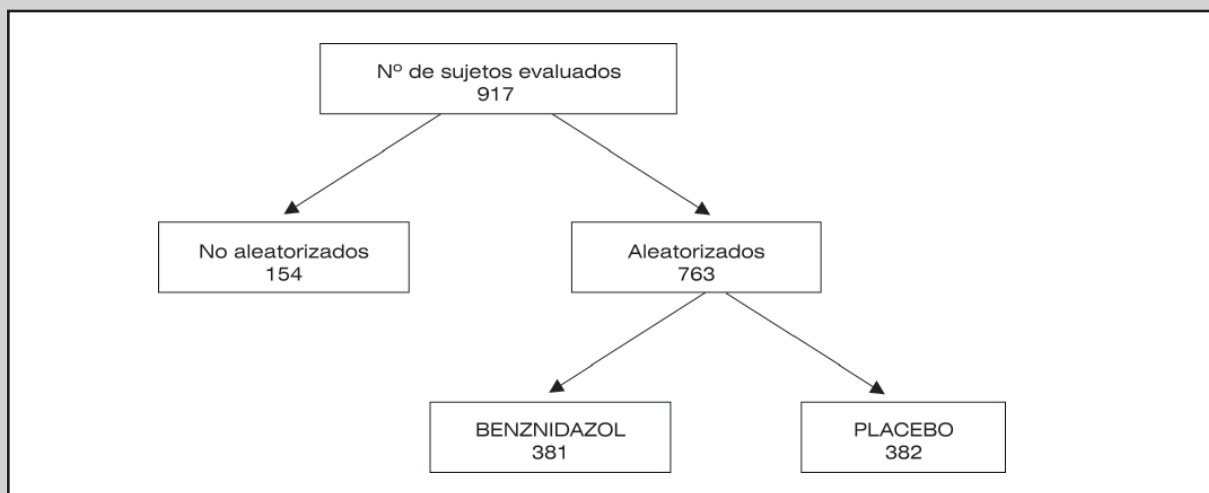


Figura 1. Flujograma de selección e inclusión de pacientes y su distribución aleatorizada a ambos brazos de asignación al tratamiento

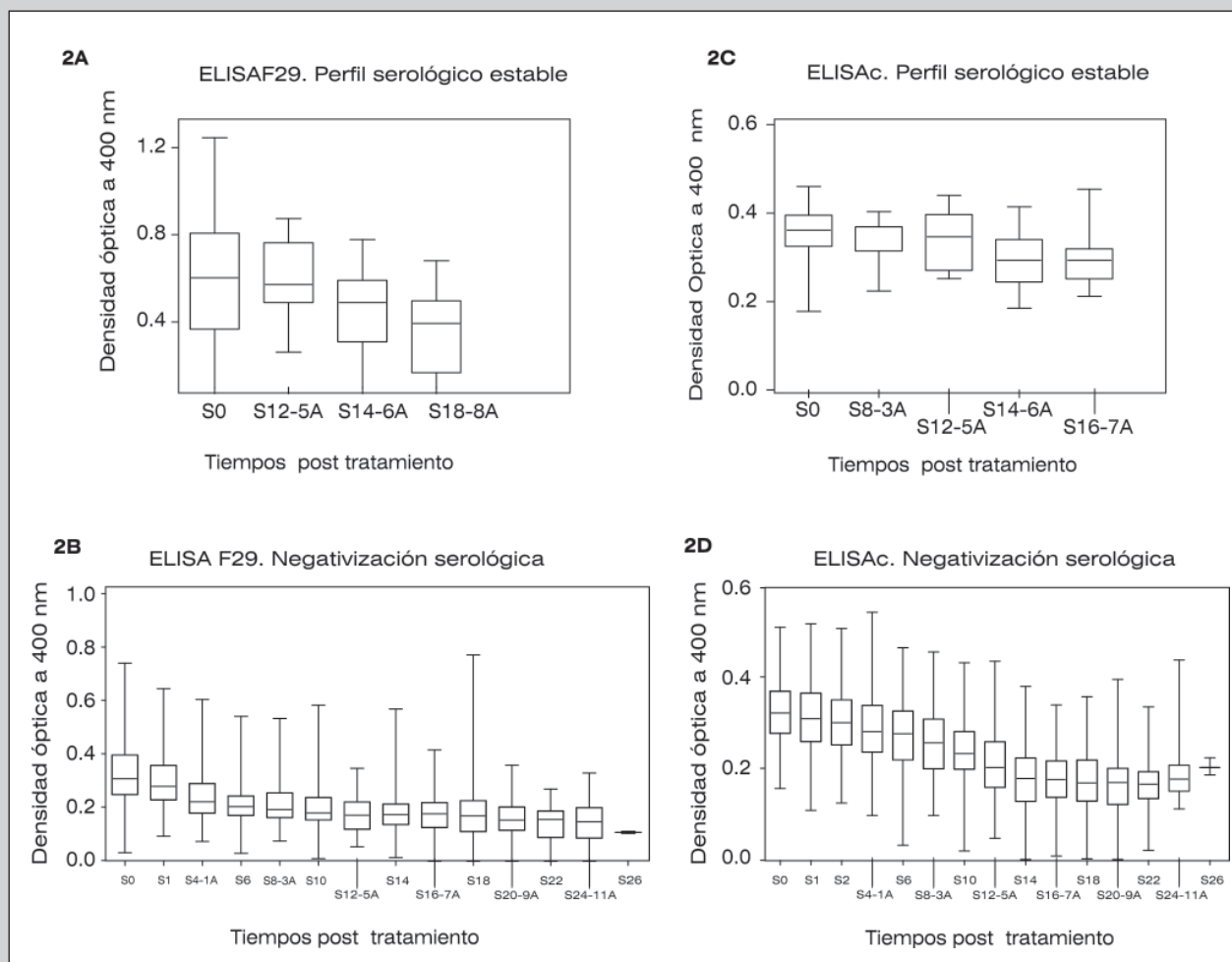


Figura 2. Perfil serológico de anticuerpos anti-*T.cruzi* durante el seguimiento, detectados por ELISA F29 y por ELISA convencional (punto de corte: 0,175 y 0,200 respectivamente), en la totalidad de la población sin discriminar según tratamiento asignado. ELISA F29: Figura 2A. Curva serológica estable. Figura 2B. Curva de negativización serológica. La disminución de los títulos es progresivamente diferente desde el año 1 p.t. y hasta el final del seguimiento vs el tiempo inicial S0. ELISAc. Figura 2C. Curva serológica estable. Figura 2D. Curva de negativización serológica. Desde los 2 años p.t. la disminución de los títulos es diferente vs el tiempo inicial S0. Test de Anova de 1 way. $P < 0,0001$. Test de Dunn de comparaciones múltiples.

estable de anticuerpos por ELISAc mientras que la Figura 2D muestra la población con negativización serológica (22,5%) por ELISAc. La disminución de los títulos de anticuerpos anti-*T.cruzi* fue diferente desde el año 1 post-tratamiento (p.t.) por ELISA F29 y desde el año 2 p.t. por ELISAc en comparación al tiempo inicial (S0) del ECA ($p < 0,0001$, test de ANOVA y test de Dunnett de comparaciones múltiples).

La Tabla 1 muestra datos de qPCR en pacientes tratados y no tratados en diferentes tiempos del seguimiento; se observó que el 84,3% (N: 896) de la población fue positiva para qPCR en el tiempo 0 del ECA. Durante el seguimiento en una muestra de la población seleccionada en forma dirigida, a los 60 días p.t. la

qPCR fue detectable en el 74% (N: 285); entre 8 y 16 meses p.t. en el 37,41% (N:286); a los 8--11 años p.t. en el 27,19% (N:228).

La Figura 3 muestra la relación entre los Cts y la cuantificación de la carga parasitaria durante el seguimiento en tiempos determinados; se observa que los Cts y la carga parasitaria en el tiempo 0 (S0) (rango de 0,010-2351 par/ml) son similares a los 60 días p.t. (rango: 0,010- 4883 par/ml) mientras que al año 1 p.t. y a los 9-11 años p.t. los valores de Ct fueron similares entre sí y diferentes de S0, y la carga parasitaria al año 1 p.t. (rango: 0,030-394 par/ml) y a los 9-11 años p.t. (rango 0,080-249par/ml) se tornó indetectable en la mayoría de los pacientes evaluados (Test de ANOVA $p < 0,0001$).

Tabla 1. Datos "ciegos" de PCR en tiempo real en pacientes tratados y no tratados (benznidazol vs placebo) durante el seguimiento

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

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

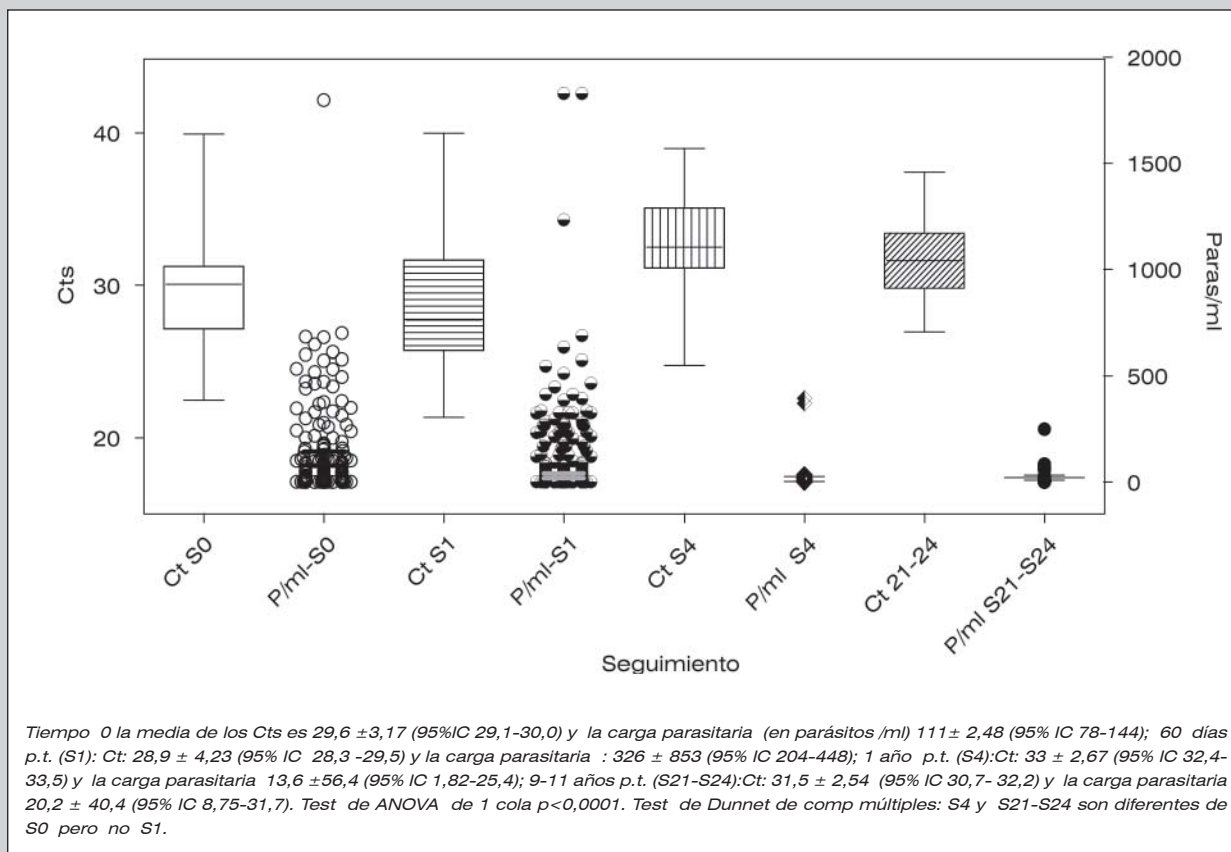


Figura 3. PCR en tiempo real en pacientes tratados y no tratados (benznidazol vs placebo). Evolución de los Cts y la cuantificación de la carga parasitaria durante el seguimiento

Discusión

TRAENA tiene un seguimiento de pacientes en un rango de 7 - 11 años p.t. El total de pacientes aleatorizados fue de 763 con una distribución balanceada de 381 y 382 pacientes cada brazo. El análisis interino realizado por un CME en octubre de 2011 recomendó el análisis final en abril de 2012 con la eva-

luación de los puntos finales clínicos y su correlación con los correspondientes serológicos y parasitológicos. La evaluación del antígeno recombinante F29 de *T. cruzi* desarrollado en el INP ha demostrado su valor como indicador serológico de eficacia terapéutica en el ECA realizado en niños con infección crónica por *T. cruzi*(4). En TRAENA la curva de los anticuerpos mostró por lo menos 2 poblaciones, una de ellas con un perfil estable y otra con

disminución en los títulos hasta la negativización parasitológica persistente (23,6%) por ELISA F29 lo que sugiere el valor predictivo del antígeno F29 de *T. cruzi* y el potencial efecto terapéutico por la acción del Bz en la población adulta con ECH crónica. Un resultado interesante, la ELISAc realizada con antígenos "in house" de la cepa Tulahuén de *T. cruzi* (Esteve M., comunicación personal) mostró una negativización serológica en el 22,2% de los pacientes lo que sugiere que determinados antígenos de *T. cruzi* usados en la SC y obtenidos con determinados procedimientos podrían ser predictores, al igual que el antígeno F29, de eficacia terapéutica. Los antígenos parecen además ser capaces de señalar efectos más tempranos de impacto terapéutico, 1 año p.t vs la ELISAc a los 2 años p.t. La qPCR fue positiva en el 83,4% de los pacientes en el tiempo inicial del ECA. Al año p.t. y al final del seguimiento, a los 9-11 años p.t., la qPCR mostró una disminución en los niveles de detección de parásitos/ml, variable entre 37,41 (8-16 meses p.t) al 27,19% (9-11 años p.t.) lo que parece indicar que 1 año p.t. sería un tiempo potencial de efecto terapéutico evaluado por qPCR.

Bibliografía

1. Espinosa R, Carrasco HA, Blandria F, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol* 1985;1:45-56.
2. Resolución Secretaría de Programas de Salud. Ministerio de Salud y Acción Social y COFESA, Noviembre de 1983. Bs. As. Argentina.
3. Kuschner E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J. Evaluation of cardiac function by radioisotopic angiography, in patients with chronic Chagas cardiopathy. *Arq Bras Cardiol* 1985;4:249-56.
4. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velázquez E, Porcel B, Yampotis C. Chemotherapy with benznidazole in children in undetermined phase of Chagas Disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:526-9.
5. Piron M, Fisa R, Casamitjana N, et al. Development of a real-time PCR assay for *Trypanosoma cruzi* detection in blood samples. *Acta Tropica* 2007;3:195-200.
6. Duffy T, Bisio M, Altcheh J, et al. Accurate real-time PCR strategy for monitoring bloodstream parasitic loads in Chagas disease patients. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2009;4:e419.
7. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. Ginebra 2002. website: <http://www.bioética.ops-oms.org>.

Notas

Este proyecto fue subsidiado en forma consecutiva por: 1. Agencia Nacional de Ciencia y Tecnología de Argentina (1999-2001; y 2008-2011). 2. CONICET (Argentina) PIP (2000-2002). 3. Beca Ramon Carrillo Oñativia, 2002. 4. UNDP/World Bank/WHO Special programme for Research and Training in Tropical Diseases (PAHO/WHO, 2003-2005). 5. DNDI (2011).

Agradecimientos

Un agradecimiento especial a Isabela Ribeiro, Coordinadora Regional de Proyectos. DNDI América Latina por su generoso y constante apoyo y a Leylen Colmegna, y a Cecilia Mengarelli Noelia Delgado por su compromiso con TRAENA.

A todo el personal del INP Fatalla Chaben que ha colaborado para que TRAENA exista.

Actualización Estudio Clínico BENEFIT (The BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis)

CA. Morillo, MD, FRCPC, FACC, FHRS, FESC

Professor Department of Medicine, Cardiology Division. McMaster University, Hamilton Health Sciences

Correspondencia: Carlos A. Morillo, MD, FRCPC, FACC, FHRS, FESC. Department of Medicine, Cardiology Division. McMaster University, Hamilton Health Sciences. Population Health Research Institute. David Braley CVSR, Room C3-120. 237 Barton St. East. Hamilton, ON, Canada L8L 2X2. Email: morillo@hhsc.ca, morillo@mcmaster.ca

Resumen

El estudio BENEFIT (BENZnidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis) es el estudio clínico multicéntrico, multinacional, randomizado más grande que se haya conducido en pacientes con infección por *T. cruzi* con evidencia de cardiomiopatía Chagásica temprana. BENEFIT está evaluando el efecto que el tratamiento etiológico con Benznidazol tiene en reducir un desenlace compuesto por muerte, resucitación cardiaca, taquicardia ventricular sostenida, implante de un marcapaso o cardiodesfibrilador, insuficiencia cardiaca congestiva, ictus o embolismo sistémico y trasplante cardiaco. BENEFIT ha culminado el reclutamiento de 2.850 pacientes y se encuentra en fase de seguimiento, los resultados se esperan en el primer trimestre del 2014.

Palabras clave: Benznidazol. Enfermedad de Chagas. Estudios Clínicos. *Trypanosoma cruzi*.

Summary

The BENEFIT (BENZnidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis) trial is the largest multicentre, randomized clinical trial ever conducted on patients with *T. cruzi* infection and evidence of early Chagas cardiomyopathy. BENEFIT is assessing the role of etiologic treatment with Benznidazole on a composite endpoint of: death, rescued cardiac arrest, sustained ventricular tachycardia, implant of a pacemaker or implantable cardiac defibrillator, heart failure, stroke or systemic embolism and heart transplant. BENEFIT has completed recruitment of 2,850 and is currently in the final follow-up stage. Results are expected on the first quarter of 2014.

Key Words: Benznidazole. Chagas disease. Clinical Trials. *Trypanosoma cruzi*.

Introducción

La enfermedad de Chagas está entre las tres enfermedades parasitarias más importantes a nivel global, después de la malaria y la esquistosomiasis¹. La cardiopatía chagásica crónica es la causa más común de cardiomiopatía no isquémica a nivel global y es la primordial causa de morbimortalidad en Latino América². Se estima que entre 10 a 12 millones de personas

están infectadas, y 25% a 30% de los infectados desarrollarán cardiomiopatía generando más de 15.000 muertes anuales que se atribuyen directamente a esta causa^{3,4}. Cada año se producen aproximadamente 220.000 casos nuevos y 667.000 años de vida e incapacidad son perdidos anualmente, lo que indica que la carga social de esta enfermedad es indiscutible⁵.

La enfermedad de Chagas es causada por el *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), que es transmitido por insectos triatomíneos, transfusiones sanguíneas, contaminación oral o congénita⁶. La enfermedad de Chagas tiene dos fases clínicas: aguda y crónica. La infección aguda es auto limitada y frecuentemente asintomática, con una mortalidad alrededor del 5%, primordialmente secundaria a miocarditis o meningoencefalitis⁷. La fase crónica aparece después de una fase latente prolongada 20 a 30 años después de la primo-infección.

La fisiopatogenia de la enfermedad de Chagas es compleja y multicausal. Sin embargo, la observación reciente de antígenos de *T. cruzi* en zonas inflamadas del miocardio por medio de técnicas más sensibles como la inmuno-histoquímica y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), sugiere que vestigios del parásito son indispensables para gatillar el proceso inflamatorio⁸⁻¹⁰. Estudios experimentales han documentado una reducción en las consecuencias patológicas y reducción de la carga parasitaria con tratamiento antiparasitario^{11,12}.

En resumen, el conocimiento actual de la fisiopatología de la cardiomiopatía chagásica sugiere que la infección de bajo grado persistente con exposición continua al parásito que genera una respuesta autoinmune crónica forma parte de la hipótesis primordial que predispone a la cardiomiopatía chagásica¹³. Por ende, la eliminación/reducción de la carga de *T. cruzi* podría eliminar o reducir la progresión clínica de la enfermedad.

Diseño

BENEFIT Estudio Piloto

El objetivo primario del estudio BENEFIT piloto, que es un estudio randomizado doble-cego placebo controlado, es el de establecer la eficacia del Benznidazol administrado durante 60 días a una dosis de 5mg/kg/d en reducir la carga parasitaria detectada por medio de PCR-real time, en pacientes con cardiomiopatía chagásica y PCR + al momento de randomización.

Los desenlaces primarios del estudio piloto son: (1) negativización de *T. cruzi* detectado por PCR y (2) reducción en la carga parasitaria por medio de determinación de la concentración de *T. cruzi* por mililitro de sangre mediante PCR-real time. La PCR se realiza en el momento de la randomización, a los 60 días, 2 y 5 años de seguimiento.

El estudio piloto ha finalizado la randomización y actualmente se están analizando las muestras de PCR.

Estudio BENEFIT

El objetivo primario del estudio BENEFIT es el de evaluar si el tratamiento antiparasitario con Benznidazol reduce la mortalidad y la frecuencia de eventos cardiovasculares clínicos relevantes. El desenlace primario del estudio BENEFIT es un compuesto

de los siguientes desenlaces clínicos: muerte, parada cardíaca resucitada, implante de un marcapaso o desfibrilador automático implantable, taquicardia ventricular sostenida, muerte súbita, insuficiencia cardíaca, trasplante cardíaco, ictus o evento embólico sistémico.

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

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión se describen en la Tabla 1. Pacientes ≥ 18 años y ≤ 75 años, son elegibles si tienen al menos 2 pruebas serológicas confirmatorias de infección por *T. cruzi* (immunofluorescencia indirecta, hemaglutinación indirecta o ELISA), y tienen evidencia de cardiomiopatía basado en los criterios descritos en la Tabla 1. Los criterios de exclusión se describen en la Tabla 2.

Randomización y seguimiento

La randomización es central 1:1 con estratificación por centro. Las visitas de seguimiento se realizarán a los 11, 21 días, y 2 meses después de iniciar el tratamiento asignado y serán seguidos a los 6 meses y luego anualmente por un máximo de 8 años. El seguimiento promedio será de 6 años.

Estado Actual Estudio BENEFIT

BENEFIT es un estudio multicéntrico multinacional conducido en 5 países (Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia y El Salvador). Cincuenta centros están participando y es coordinado centralmente por el Instituto Dante Pazzanese en Sao Paulo y el Population Health Research Institute de McMaster University, en Hamilton Canadá. El primer paciente fue incluido en Brasil en noviembre de 2004 y el último lo fue en octubre de 2011. El seguimiento finalizará en noviembre de 2013 y se espera tener los resultados en el primer trimestre de 2014. En total 2.856 pacientes fueron randomizados, la distribución por países se describe en la Tabla 3. En promedio, el 60,2% de los pacientes tiene una PCR positiva basal. Las características clínicas se resumen en la Tabla 4a y 4b. La adherencia al tratamiento y la tasa de discontinuación se muestra en la Tabla 5, los datos solo muestran las tasas acumulativas de todos los pacientes tratados ya que el estudio aún sigue en la fase de seguimiento.

Conclusión

El estudio BENEFIT es el estudio randomizado multicéntrico, multinacional mas grande que se haya conducido en pacientes con Cardiopatía Chagásica temprana y que recibirán de manera aleatoria tratamiento etiológico con Benznidazol o placebo. BENEFIT ya ha demostrado la posibilidad de realizar estudios de gran escala en pacientes con enfermedad de Chagas, los resultados se esperan a principios de 2014.

Tabla 1. Criterios de Inclusión ≥ 1 de los siguientes (A a E)

A. Electrocardiograma Anormal (al menos 2 de los siguientes): 1. Bloque de rama de derecha 2. Bloqueo de rama izquierda 3. Hemi-bloqueo antesuperior izquierdo 4. Bloqueo fascicular posterior 5. Extrasístoles ventriculares 6. Bloqueo AV 1er grado con intervalo PR > 220 milisegundos, en ausencia de drogas que enlentecen la conducción AV 7. Bloqueo AV Mobitz I, en ausencia de drogas que enlentecen la conducción AV. 8. Bradicardia sinusal <50 beat/min o pausas sinusales >3.0 s, en ausencia de drogas que enlentecen la conducción AV 9. Cambios primarios ST-T 10. Ondas Q anormales 11. QRS con bajo voltaje 12. Fibrilación Auricular B. ECG Anormal (uno de los siguientes): 1. Bloqueo AV Mobitz tipo II, avanzado o Bloqueo AV completo de 3er grado 2. Ritmo de Marcapaso (MP o CDI) C. Índice cardiotorácico aumentado (>.50) D D. Arritmia ventricular compleja (multifocal >10/h, dupletas o TVNS durante monitoreo ECG de 24 horas E. Evidencia de alteración en la motilidad regional del VI o FEVI < 50%, o aumento en DFDVI (>55mm) por echo bi-dimensional F. AV, Atrioventricular; TVNS, taquicardia ventricular no -sostenida
--

Tabla 2. Criterios de exclusión

- New York Heart Association clase IV o insuficiencia cardiaca descompensada - Evidencia de enfermedad coronaria concomitante u otra etiología de cardiomiopatía dilatada - Tratamiento previo con agentes tripanocidas o indicación aceptada de tratamiento etiológico (reactivación por inmunosupresión o tratamiento con esteroides) - Inhabilidad de completar el seguimiento - Historia de abuso severo de alcohol u otras sustancias adictivas - Insuficiencia renal crónica (creatinina >1,5 mg/dL) o insuficiencia hepática (GTP/GOT >3× límite superior normal) - Embarazo o lactancia - Megaesófago con disfunción para la deglución - Otras enfermedades sistémicas que acortan la expectativa de vida.
--

Estudio BENEFIT

- *Investigadores Principales:* Carlos A. Morillo, José A. Marín-Neto.
- *Comité Ejecutivo:* Chair: SalimYusuf *Co-Chairs:* Carlos A. Morillo, José A. Marín-Neto.

- *Comité Ejecutivo:* S. Sosa-Estani, A. Avezum, E. Villena, F. Rosas, R. Bonilla, E. Velázquez, C. Britto, F. Guhl, S.J. Connolly, J. Lazdins, S. Chrolavicious.
- *Comité Operativo:* C. Morillo (Chair), A. Avezum (Co-Chair), S. Yusuf, J.A. Marín-Neto, S. Chrolavicious, L. Bonilla, M.

Tabla 3. Reclutamiento final por país

	Centros	Total pacientes Randomizado
Argentina	19	559
Bolivia	1	357
Brasil	24	1360
Colombia	5	502
El Salvador	1	78
Total	50	2856

Tabla 4 A. Características basales

	2856 pts %
Mujer	50.5
Fumador en la actualidad	6.1
Ingesta de alcohol	4.6
Ingreso anual (Brasil, Colombia y Argentina)	
< 10K	80.9
10-29	13.0
30-49	4.9
Edad promedio	54.8 años

Tabla 4 B. Características basales. Historia médica

	2770 pts %
Clase NYHA	
I	74.6
II	22.8
III	2.6
Insuficiencia cardiaca previa	9.5
Parada cardiaca resucitada	1.3
Taquicardia ventricular sostenida	2.8
Cardiodesfibrilador implantable	2.5
Fibrilación auricular	7.0
Marcapaso	14.2
Ictus/TIA	4.4
Síncope	8.5

Tabla 5. Adherencia a tratamiento

	Total Pts Randomizados n	Medicamento interrumpido (al final del tto.) %	Pts ≥ 75% adherencia %		
			11 día	21 día	40-80
Argentina	559	16.6	91.6	89.1	87.7
Bolivia	357	2.5	98.8	99.0	97.2
Brazil	1360	12.3	91.6	90.6	88.8
Colombia	502	7.9	92.7	92.0	91.4
El Salvador	78	5.6	98.7	98.7	95.8
Total	2856	11.2	92.8	91.7	90.2
		Medicamento interrumpido	6.3	8.2	11.2
		Medicamento resmiciado	3.3	4.3	3.0

Flórez, A. Mattos, S. Sosa-Estani, E. Segura, C. Britto, F. Rosas, F. Guhl, BC. Maciel.

- *Comité Monitoreo Seguridad*: P. Sleight (Chair), H. Acquattella, J. Lazzari, D. Sackett, E. Robins.
- *Centros Coordinadores*: Population Health Research Institute, McMaster University, HHSC, Hamilton, Canadá (C. Morillo, S. Yusuf, S. Chrolavicious, L. Bonilla), Instituto Dante Pazzanese, Sao Paulo, Brasil (A. Avezum, A. Mattos,), Facultad de Medicina Riberão Preto, Brasil (JA. Marín-Neto, M. Tognani, BC. Maciel).

Investigadores Principales por País:

- *Argentina*: S. Sosa-Estani (Coordinador Nacional), TA. Orduna, FA. Silva-Nieto, MP. Bernachea, R. Carrizo, R. Manzur, CA. Cuneo, G. Perez-Pardos, J. Beloscar, E. Os- hiro, MC. Bangher, L. Gomes, M. Leguizamon, MA. Auteri, G. Mazo, VI. Volberg, M. Mallagray.
- *Brasil*: A. Avezum (Coordinador Nacional), A. Rassi Jr, A. Luquetti, A. Schmidt, AA. Fragata Filho, L. Nigro-Maia, AML. Lorga, AS. Souza, RC. Pedrosa, R. Moraes-Torres, ED. Gontijo, WA. Oliveira Jr, R. Aras, GS. Feitosa, A. Prata, TL. Silva Jr, AA. Steffens, CLP. Cunha, LFA. Oliveira, AS. Carvalho, ACA. Souza, JFK. Saravia, C. Mady, EA. Bocchi, G. Reis, AA. Fagundes, D. Correia, LF. Avezum-Oliveira, M. Hernades, C. Bastos.
- *Bolivia*: E. Villena (Coordinador Nacional).
- *Colombia*: F. Rosas (Coordinador Nacional), S. Navarrete, R. Quiroz, JJ. Rey, M. Vacca.
- *El Salvador*: R. Bonilla (Coordinadora Nacional), RA. Bonilla.

BENEFIT es financiado por:

Canadian Institutes of Health Research Grant # FRN 102704, TDR/WHO Grant # A30755, Ministerio de Salud y Fundación Bunge y Born, Argentina.

Bibliografía

1. World Bank. World Development Report 1993: Investing in health. Oxford University Press; 1993. p. xii + 329.
2. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC. Chagas' heart disease. Clin Cardiol 2000;23:883-9.
3. World Expert Committee. Control of CD. World Health Organ Tech Rep Ser 2002;905:i-vi, 1-109.

4. Organización Panamericana de la Salud. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. Montevideo, Uruguay: Organización Panamericana de la Salud. PAHO Publishing, Washington, D.C.; 2006;1-28 [OPS/HDM/CD/425-06].
5. WHO. Annex Table 3: Burden of disease in DALYs by cause, sex, and mortality stratum in WHO regions, estimates for 2002. Geneva, Switzerland: The World Health Report; 2003.
6. Marin-Neto JA, Simões MV, Maciel BC. Specific diseases: cardio- myopathies and pericardial diseases. Other cardiomyopathies. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ, editors. Evidence- Based Cardiology. 2nd ed. London, GB: BMJ Books, *Brit Med Association*; 2003;718-32 [Chapter 49].
7. Rassi A, Rassi Jr A, Rassi GG. Fase aguda. In: Brener Z, Andrade ZA, Barral Neto M, editors. *Trypanosomacruzi e doença de Chagas* (2a. Edição). Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan Editora; 2000;231-45.
8. Jones EM, Colley DG, Tostes S, *et al.* A *Trypanosomacruzi* DNA sequence amplified from inflammatory lesions in human Chagasic cardiomyopathy. *Trans Assoc Am Physicians* 1992;105:182-9.
9. Higuchi ML, De Brito T, Reis MM, *et al.* Correlation between *T. cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic Chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol* 1993;2:101-6.
10. Bellotti G, Bocchi EA, Moraes AV, *et al.* In-vivodetection of *Trypanosoma cruzi* antigens in hearts of patients with chronic CD. *Am Heart J* 1996;131:301-7.
11. Andrade SG, Stocker-Guerret S, Pimentel AS, *et al.* Reversibility of cardiac fibrosis in mice chronically infected with *Trypanosomacruzi*, under specific chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1991;86: 187-200.
12. Garcia S, Ramos CO, Senra JFV, *et al.* Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental CD decreases cardiac alterations. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1521-8.
13. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, *et al.* Pathogenesis of chronic Chagas' heart disease. *Circulation* 2007;115:1109-23.
14. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, *et al.* Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: The BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J* 2008;156:37-43.

Estudios de farmacocinética poblacional del benznidazol en niños y adultos

Estudios farmacológicos de Benznidazol y Nifurtimox en niños y mujeres lactantes con enfermedad de Chagas

J. Altcheh¹, G. Moscatelli¹, S. Moroni¹, G. Mastrantonio², E. Marson²,
F. García Bournissen¹

¹Servicio de Parasitología y Chagas. Hospital de Niños R. Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina. ²Área de Toxicología (Departamento de Ciencias Biológicas). Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Jaime Altcheh. Servicio de Parasitología y Chagas. Hospital de Niños R. Gutiérrez. Gallo 1330, C1425, Buenos Aires, Argentina. E-mail: jaltcheh@gmail.com

Resumen

Actualmente sólo existen 2 drogas disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, nifurtimox y benznidazol. A pesar de que ambas drogas están aprobadas para el tratamiento de la población pediátrica, no ha sido estudiada su farmacocinética en esta población. Presentamos los estudios realizados en niños de 2 a 12 años de edad con enfermedad de Chagas tratados con benznidazol, donde mostramos que las concentraciones halladas de esta droga son menores a las reportadas en adultos. Por otro lado, tampoco existe información para evaluar la transferencia de benznidazol o de nifurtimox a la leche materna, por lo que en este momento el tratamiento de la enfermedad de Chagas en mujeres que se encuentren amamantando se considera contraindicado. En este aspecto, hemos publicado el primer estudio aplicando un modelo de farmacocinética poblacional al estudio del pasaje de nifurtimox a la leche materna.

Palabras clave: Nifurtimox. Benznidazol. Farmacocinética. Niños.

Summary

Presently, there are only 2 drugs available for the treatment of Chagas disease, benznidazole and nifurtimox. In spite of both drugs being approved for the treatment of Chagas disease in children, there are no studies on their pharmacokinetics in this population. We present here the results of our clinical studies of children with Chagas disease, 2 to 12 years old treated with benznidazole. We observed benznidazole plasma concentrations in this population significantly below those reported in adults.

There is no information on the transference of benznidazole or nifurtimox into human breastmilk which has led the treatment of lactating women to be considered as

contraindicated. In this area, we have published the first study applying a population pharmacokinetics model to evaluate the transfer of nifurtimox to breast milk.

Key words: Nifurtimox. Benznidazole. Pharmacokinetic. Children.

Enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas, causada por la infección con el parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), afecta aproximadamente a 15 millones de personas en Sudamérica, con 7.000 muertes anuales debido a complicaciones. La distribución geográfica de esta enfermedad es amplia, abarcando la mayor parte América, con características endémicas en casi toda Sudamérica¹.

El *T. cruzi* puede transmitirse por vía vectorial (triatomíneos), por transfusiones o transmisión vertical. A pesar de que se han producido grandes avances en el control de las transmisiones vectoriales y transfusionales en los últimos 15 años todavía se producen nuevos casos, especialmente debido a la transmisión congénita¹⁻⁴.

Aproximadamente el 90% de la población argentina vive en zonas urbanas, lo que explica la gran cantidad de nuevas infecciones en niños que nacen o viven en áreas densamente pobladas como la ciudad de Buenos Aires. Un estudio llevado a cabo por nuestro grupo en centros de salud de la ciudad de Buenos Aires reveló una prevalencia de infección por *T. cruzi* del 2% de la población estudiada⁵.

Medicamentos para la Enfermedad de Chagas Pediátrica

Actualmente sólo existen 2 drogas disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, nifurtimox (Bayer) y benznidazol (Roche; Lafepe)⁶⁻⁸. Ambas drogas están aprobadas para el tratamiento de la población pediátrica. A pesar de que benznidazol y nifurtimox fueron desarrolladas hace más de 40 años, sus propiedades farmacológicas (por ejemplo, metabolismo en humanos, mecanismo de acción y de efectos adversos,) no han sido estudiadas en detalle. En especial, la información disponible sobre la farmacocinética de estas drogas es rudimentaria en el mejor de los casos, y virtualmente inexistente en poblaciones especiales como los niños, los ancianos y las mujeres embarazadas o lactantes. Este déficit de conocimiento acarrea numerosas complicaciones y riesgos asociados al tratamiento de la enfermedad de Chagas, riesgos que son particularmente notables en aquellas poblaciones más vulnerables y para las que la información es más escasa, como son los niños.

Ha sido ampliamente demostrado que el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Chagas es efectivo si se administra durante la etapa aguda de la infección, con una tasa de curación cercana al 90%⁹⁻¹¹. Por otro lado, hay datos que muestran que el tratamiento de la enfermedad crónica disminuye el avance de la cardiopatía¹²⁻¹⁴. Dado que los síntomas cardíacos (y de afectación de otros órganos) se manifiestan generalmente décadas después de la infección original^{4,15}, puede afirmarse que "Tratar a los niños salva a los adultos". En base a esta información, las autoridades de salud de Argentina, así como otros países de

Sudamérica, han implementado programas de tratamiento, en colaboración con la OMS, de los pacientes con enfermedad de Chagas, con un principal énfasis en el tratamiento de los niños y jóvenes¹⁶.

Las reacciones adversas en niños son poco frecuentes y de menor severidad que las observadas en adultos^{3,17}. Las reacciones adversas más comúnmente observadas durante el tratamiento con benznidazol en niños incluyen eritema maculopapular y prurito, pero a diferencia de los adultos, son leves y no son una razón frecuente de interrupción del tratamiento⁹.

Las reacciones adversas asociadas al uso de nifurtimox presentan un espectro similar a las de benznidazol, pero con mayor prevalencia de neuropatía periférica, anorexia severa, pérdida de peso, y reacciones hematológicas¹⁸. Estas reacciones son también más comunes en adultos, existiendo evidencia apoyando la excelente tolerancia del medicamento en lactantes y niños pequeños³. Los mecanismos detrás de las diferencias observadas en eventos adversos no han sido explicados adecuadamente y la posibilidad de que la producción de metabolitos tóxicos juegue un papel importante en este aspecto no ha sido evaluada hasta el momento.

En base principalmente a experimentos en animales y a datos limitados provenientes de estudios en humanos se sabe que el nifurtimox y el benznidazol son metabolizados casi en su totalidad por biotransformación hepática -con aparente polimorfismo poblacional- y menos del 1% de eliminación de la droga intacta por vía renal¹⁹⁻²². Es posible que el metabolismo hepático de la droga dependa de enzimas de la familia del citocromo P450, pero lamentablemente esto no ha sido estudiado^{23,24}.

A pesar de la marcada eficacia de estas drogas en el tratamiento de la enfermedad de Chagas en niños, ni el nifurtimox ni el benznidazol han sido estudiados adecuadamente en la población pediátrica. A esto se le agrega la ausencia completa de formulaciones adecuadas para niños (por ejemplo, jarabes), lo que obliga a fraccionar comprimidos preparados específicamente para adultos, con los consiguientes riesgos asociados (por ejemplo, errores de dosificación, dificultad de administración, etc.)^{7,25,26}. Esto es un ejemplo de cómo grupos vulnerables, como los neonatos, niños y mujeres embarazadas, finalmente deben ser considerados huérfanos de tratamiento debido a la falta de estudios correctamente diseñados, con criterios científicos actualizados que permitan sustentar una terapéutica efectiva y segura. Como consecuencia del déficit de información disponible sobre los fármacos antichagásicos, el Grupo de Trabajo Científico sobre la Enfermedad de Chagas (*Scientific Working Group on Chagas Disease*) de la Organización Mundial de la Salud ha declarado el estudio de la farmacocinética del benznidazol y el nifurtimox en niños como una prioridad de investigación^{1,16}.

Tradicionalmente, los estudios de farmacocinética involucraban a un grupo limitado de pacientes, en general voluntarios sanos. Actualmente, se considera que la realización de estos estudios presenta inconvenientes éticos y prácticos en niños. El diseño de farmacocinética poblacional permite la inclusión de pacientes en los que se hayan obtenido pocas muestras, y combina todas las mediciones obtenidas para obtener estimaciones confiables de los parámetros y su variación (desvío estándar) en

la población. Este es actualmente el estándar recomendado por la FDA y la EMEA como el estándar para el estudio farmacocinético de drogas en niños^{27,28}.

Los estudios de farmacocinética poblacional poseen la ventaja de permitir la inclusión de pacientes de variadas características ya que el tipo de análisis estadístico que se aplica a la determinación de los parámetros poblacionales permite la determinación del peso relativo de las diferentes características particulares de los subgrupos de pacientes en el valor de cada parámetro. Por ejemplo, es posible determinar el valor de la depuración de una droga dada en la población general, con su variación esperada, así como estimar el valor para la subpoblación de pacientes con insuficiencia renal, o la variación de este parámetro de acuerdo al peso o al sexo. De esta manera, es posible utilizar esta información para predecir, con un determinado intervalo de confianza, el valor de un parámetro en un individuo dado, teniendo en cuenta sus características particulares, consideradas como covariables (por ejemplo, peso, género, enfermedad, etc.). Los estudios de farmacocinética

poblacional fueron rápidamente aplicados al estudio de drogas en niños, especialmente luego de la introducción de la técnica de estadística de modelado no-lineal de efectos mixtos, que permite analizar estudios con pocas muestras y colección de datos desbalanceada, características frecuentes de los estudios pediátricos.

En un estudio publicado por nuestro grupo¹⁷, describimos una cohorte de 107 pacientes pediátricos con enfermedad de Chagas tratados con benznidazol. El seguimiento de estos pacientes demostró una tasa de curación elevada, con una incidencia de eventos adversos relativamente baja (Tabla 1). Un hallazgo interesante de este estudio fue que la incidencia de eventos adversos se incrementa significativamente a partir de los 7 años de edad, acercándose rápidamente a la incidencia reportada en adultos. Por otro lado, la incidencia y severidad de eventos adversos observada en nuestro estudio en niños más pequeños fue limitada, y casi inexistente en neonatos.

En concordancia con los resultados mencionados previamente, nuestro grupo observó (manuscrito en preparación) concentraciones plasmáticas de benznidazol significativamente menores en los pacientes menores de 7 años, comparadas con los mayores de esta edad y los adultos, lo que implica que la eliminación de benznidazol es significativamente mayor en niños pequeños, comparado con los mayores de 7 años (Figura 1). Estos hallazgos sugieren que la incidencia de eventos adversos estaría asociada a los niveles plasmáticos de la droga, lo que hasta este momento no había sido descrito. Por otro lado, a pesar de presentar niveles plasmáticos significativamente menores, los niños pequeños presentaron tasas de curación de la enfermedad iguales o mayores que las de los pacientes de mayor edad, lo que apoya la idea de que reducciones de dosis en los mayores de 7 años y adultos podrían disminuir el riesgo de eventos adversos sin afectar la respuesta terapéutica. Estos resultados fueron obtenidos por nuestro grupo dentro del marco de un estudio de farmacocinética poblacional de benznidazol en pacientes pediátricos con enfermedad de Chagas (www.clinicaltrials.gov; # NCT00699387). Este es el primer estudio de farmacocinética de un medicamento para la enfermedad de Chagas en pacientes pediátricos, y el primero en comparar concentraciones plasmáticas y parámetros farmacocinéticos entre niños y adultos, y entre niños de distintas edades.

Dado que el metabolismo del benznidazol ha sido descrito como principalmente hepático, es de esperar que la variación observada en la eliminación de benznidazol en función de la edad conlleve una incrementada producción de metabolitos por parte del hígado en niños más pequeños (por su mayor eliminación de la droga). También es posible pensar que la menor producción de metabolitos y, por ende, acumulación de la droga en adultos podría estar relacionada con la mayor incidencia de efectos adversos y, quizás, con la menor respuesta terapéutica del benznidazol en adultos. Sin embargo, todavía es necesario profundizar los estudios sobre la farmacología de benznidazol para aclarar este punto.

Tampoco existe información para evaluar la transferencia de benznidazol o de nifurtimox a la leche materna, por lo que en este momento el tratamiento de la enfermedad de Chagas

Tabla 1. Eventos adversos relacionados con benznidazol en 107 niños con enfermedad de Chagas (modificado de¹⁷). El 80% de los eventos adversos fueron leves. Solo 7 pacientes debieron interrumpir el tratamiento por eventos adversos

	N	(%)
Total de eventos adversos	62	100
Eventos clínicos	44	71
Dermatológicos (n: 22)		35,5
Eritema	10	16,1
Eczema	7	11,3
Prurito	3	14,8
Eritema polimorfo	1	1,6
Urticaria	1	1,6
Sistema Nervioso Central (n: 10)		1,6
Cefalea	7	11,3
Visión Borrosa	2	3,2
Mareos	1	1,6
Gastrointestinal (n: 9)		14,5
Vómitos	3	4,8
Dolor Abdominal	4	6,4
Anorexia	2	3,2
Neuromuscular (n: 3)		4,8
Calambres	2	3,2
Mialgia	1	1,6
Eventos de laboratorio	18	29
Hematológicos (n: 12)		19,3
Eosinofilia	8	12,9
Leucopenia	4	6,4
Metabólicos (n: 6)		9,7
↑ Enzimas hepáticas	5	8
↑ Colesterol	1	1,6
5 pacientes presentaron eventos adversos clínicos y de laboratorio		

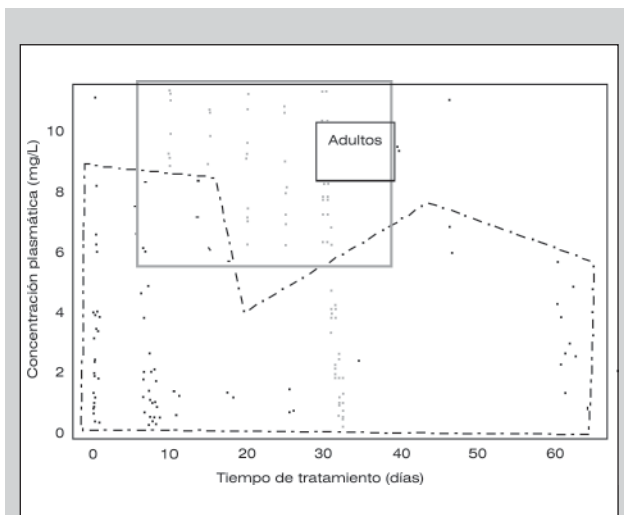


Figura 1. Concentraciones plasmáticas de benznidazol en niños y adultos³⁰

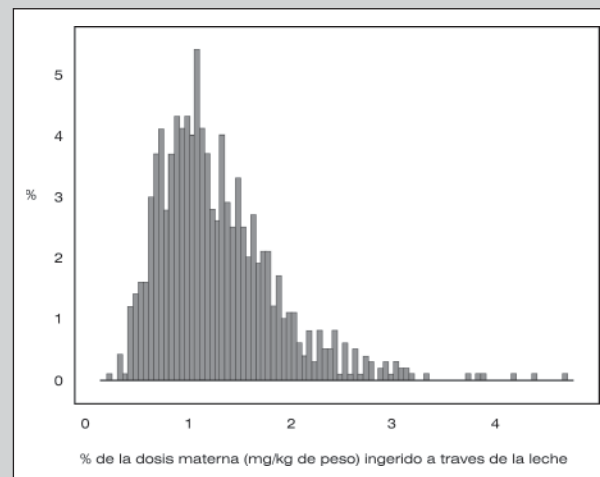


Figura 2. Distribución de exposiciones teóricas a nifurtimox a través de leche materna de 1000 niños simulados (expresado como porcentaje de la dosis materna de nifurtimox ingerido por día a través de la leche)²⁹

en mujeres que se encuentren amamantando se considera contraindicado. En este aspecto, hemos publicado²⁹ el primer estudio aplicando un modelo de farmacocinética poblacional al estudio del pasaje de nifurtimox a la leche materna (Figura 2). Analizando los datos pre-existentes de pacientes adultos combinado con modelos de farmacocinética poblacional y simulación se muestra que la probabilidad de exposición a través de la leche materna al nifurtimox es limitada (menor al 5% de la concentración sanguínea materna), por lo que la suspensión de la lactancia en una madre tratada con nifurtimox no debería ser considerada obligatoria. Sin embargo, es necesario estudiar más en detalle la transferencia (o ausencia de la misma) de nifurtimox a la leche materna para poder realizar esta recomendación de manera universal. Este paso está contemplado dentro de los objetivos de la presente propuesta, así como la extensión de la metodología al estudio del benznidazol.

Conclusiones

El importante déficit de información sobre la farmacología de los medicamentos en uso para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, en particular en niños, condiciona la terapéutica racional de la enfermedad. Los resultados obtenidos hasta el momento por nuestro grupo sugieren que es posible modificar el tratamiento para obtener una respuesta adecuada en niños con una baja incidencia de eventos adversos, conducta que podría ser transferida al tratamiento de los adultos, si se verifican nuestros resultados en estudios en este rango etario. También es esperable que nuestros resultados permitan el uso seguro de los medicamentos para el Chagas durante la lactancia, en caso de que los estudios actualmente en curso confirmen los hallazgos preliminares.

Bibliografía

1. WHO Expert Committee on the Control of Chagas Disease & World Health Organization. Report of the WHO Expert Committee on the Control of Chagas Disease, 2005. World Health Organization, Geneva (2005).
2. Altcheh J, Biancardi M, Lapena A, Ballering G, Freilij H. Congenital Chagas disease: experience in the Hospital de Niños, Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38 Suppl 2:41-5.
3. Freilij H, Altcheh J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis* 1995;21:551-5.
4. Teixeira A, Nascimento R, Sturm N. Evolution and pathology in Chagas disease - a review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2006;101:463-91.
5. Berenstein A, et al. Estudio de prevalencia de enfermedad de Chagas en Centros de Salud de la ciudad de Buenos Aires. 34to Congreso Argentino de Pediatría, ciudad de Córdoba, Argentina. 2006.
6. Machado F, Tanowitz H, Teixeira M. New drugs for neglected infectious diseases: Chagas' disease. *Br J Pharmacol* 2010;160:258-9.
7. Jannin J, Villa L. An overview of Chagas disease treatment. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001;102 Suppl 1:95-7.
8. Garcia-Bournissen F, Altcheh J, Giglio N, et al. Pediatric clinical pharmacology studies in Chagas disease: focus on Argentina. *Paediatr Drugs* 2009;11:33-7.
9. de Andrade AL, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996;348:1407-13.
10. Sosa-Estani S, Lorca M, Altcheh J, Freilij H. Therapeutic management of infection and acute disease; Introduction and Rapports - Scientific Working Group on Chagas Disease. TDR, WHO/PAHO, CDIA. <http://cdiaec.uniandes.edu.co/Annex%20C.pdf> Session 7, 61-67. 2005.
11. Sosa ES, et al. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:526-9.
12. Marin-Neto JA, et al. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J* 2008;156:37-43.
13. Marin-Neto JA, et al. The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104 Suppl 1:319-24.
14. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994;127:151-62.
15. Tarleton RL, Reithinger R, Urbina JA, Kitron U, Gurtler RE. The challenges of Chagas Disease- grim outlook or glimmer of hope. *PLoS Med* 2007;4:e332.

16. WHO Expert Committee on the Control of Chagas Disease & World Health Organization. Control of Chagas disease second report of the WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization, 2002.
17. Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, Garcia-Bournissen F, Freilij H. Adverse events after the use of benznidazole in infants and children with Chagas disease. *Pediatrics* 2011;127:e212-e218.
18. Castro JA, de Mecca MM, Bartel LC. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). *Hum Exp Toxicol* 2006;25:471-9.
19. Gonzalez-Martin G, Paulos C, Guevara A, Ponce G. Disposition of nifurtimox and metabolite activity against *Trypanosoma cruzi* using rat isolated perfused liver. *J. Pharm. Pharmacol* 1994;46: 356-9.
20. Lau AH, Lam NP, Piscitelli SC, Wilkes L, Danziger LH. Clinical pharmacokinetics of metronidazole and other nitroimidazole anti-infectives. *Clin.Pharmacokinet.* 1992;23:328-64.
21. Moreno SN, Docampo R, Mason RP, Leon W, Stoppani AO. Different behaviors of benznidazole as free radical generator with mammalian and *Trypanosoma cruzi* microsomal preparations. *Arch Biochem Biophys* 1982;218:585-91.
22. Raether W, Hanel H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity. *Parasitol Res.* 2003;90 Suppl 1:S19-S39.
23. Masana M, de Toranzo EG, Castro JA. Studies on nifurtimox nitroreductase activity in liver and other rat tissues. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1984;270:4-10.
24. Medenwald H, Brandau K, Schlossmann K. Quantitative determination of nifurtimox in body fluids of rat, dog and man. *Arzneimittelforschung* 1972;22:1613-7.
25. The Therapeutic Orphan--30 Years Later. Proceedings of a joint conference of the Pediatric Pharmacology Research Unit Network, the European Society of Developmental Pharmacology, and the National Institute of Child Health and Human Development. Washington DC, USA, May 2, 1997. *Pediatrics* 1999;104:581-645.
26. Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* 1999;104:607-9.
27. Meibohm B, Laer S, Panetta JC, Barrett JS. Population pharmacokinetic studies in pediatrics: issues in design and analysis. *AAPS J* 2005;7:E475-E487.
28. Roy A, Ette EI. A pragmatic approach to the design of population pharmacokinetic studies. *AAPS J* 2005;7:E408-E420.
29. Garcia-Bournissen F, Altcheh J, Panchaud A, Ito S. Is use of nifurtimox for the treatment of Chagas disease compatible with breast feeding? A population pharmacokinetics analysis. *Arch Dis Child* 2010;95:224-8.
30. Altcheh J, Moscatelli G, Mastrantonio G, Moroni S, Giglio N, Koren G, Freilij H, Garcia-Bournissen F. Population Pharmacokinetics Study of Benznidazole in Children with Chagas Disease. (Abstract 951) *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;107(Suppl. 1):162-692.

Population Pharmacokinetics of Benznidazole in Children and Adults with Chagas' Disease

J. Altcheh¹, I. Ribeiro², F. Alves², F. Garcia-Bournissen¹, M. Caruso³, C. Monla⁴, O. Ledesma Patiño⁵, MJ. Pinazo⁶, C. Alonso-Vega⁷, J. Gascón⁶, F. Torrico⁷

¹Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina

²Drugs for Neglected Diseases initiative. Rio de Janeiro, Brazil.

³Hospital de Niños de Jujuy. Jujuy, Argentina. ⁴Hospital Público Materno Infantil. Salta, Argentina. ⁵Programa Provincial de Chagas. Santiago del Estero, Argentina. ⁶CRESIB - Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona. ⁷Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Simon

Corresponding author: E-mail: iribeiro@dndi.org

Summary

There is an important need for information on pharmacokinetics (PK) of benznidazole (BZ) in adults and children with

Chagas disease. Treatment regimens have been largely derived from empirical use and based on limited evidence. We describe herein the design of two population PK studies in adults and children with CD treated with BZ (100 mg and the new 12.5 mg tablet, developed in a collaboration of DNDi and LAFEPE) in Argentina and Bolivia.

In the clinical trial currently underway in 5 sites in Argentina, 80 children with CD will be recruited, including congenital cases. Diagnosis of *T. cruzi* infection will be confirmed at entry by direct microscopic examination or at least two positive conventional serologies (ELISA, IIF or HAI). Subject enrolment will be stratified by age: 40 patients in the group of newborns to 2 years (minimum of 10 newborns) and 40 patients in the group of ≥ 2 -12 years. In the study in Tarija and Cochabamba, Bolivia, 230 adults with chronic indeterminate Chagas disease will be recruited into a 5-arm study, which includes a total of 46 patients treated with BZ.

The dearth of PK data and lack of information on the variability in the target population does not allow for power calculations and the use of optimal sampling design for definition of the timing of samples. Experts reviewed the available information and recommended sparse sampling, with samples distributed over the absorption phase, steady-state and elimination phase. With the number of PK measurements per patient, it is expected that PK curves and variability can be drawn with an adequate level of precision.

PK sampling in children will occur at Day 0 (at randomly selected time-point 2-5hs after first dose), at steady state phase [two samples to be collected at Day 7 (pre-dose and 1-3hs post dose); and two samples to be collected at Day 30 (at randomly selected time-points 4-8hs post dose)], and at the end of treatment (one sample at a randomly selected time-point 18-24hs after last dose at Day 60). In adult patients, sampling will take place at Day 0 (pre-dose), steady-state phase (D3-59), at the end of treatment and at the 4 months follow-up visit. Population PK parameters (AUC, C_{max}, C_{min}, CL, V_d, and t_{1/2}) will be determined. For both trials, the primary efficacy endpoint will be parasitological clearance as determined by qualitative PCR at the end of treatment. Age, weight, height, parasite load at baseline and phase of disease (acute vs chronic) will be assessed as covariates. Different biological markers of treatment response are assessed. Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PKPD) evaluation will be undertaken.

PK-PD information obtained from these studies is expected to support future age-adapted BZ regimens for the populations affected by CD and inform future drug development for CD.

Key words: Congenital Chagas disease. Benznidazole. Pharmacokinetics. Pharmacodynamics.

El futuro: ¿Combinación de fármacos para el tratamiento antiparasitario del Chagas?

El futuro: combinación de fármacos para el tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas

S. Sosa-Estani, PhD¹, CG. Malbrán²

¹Dirección, Instituto Nacional de Parasitología "Dr. Mario Fatale Chaben". ANLIS. ²Ministerio de Salud de la Nación, Investigador Adjunto CONICET

Correspondencia: Av Paseo Colón 568 (1063) Buenos Aires, Argentina.

E-mail: ssosa@msal.gov.ar

Resumen

La patogénesis de la enfermedad de Chagas en general y de la miocardiopatía chagásica crónica en particular considera la persistencia de su agente etiológico, el *Trypanosoma cruzi*, como esencial para conducir a la inflamación y los cambios en la respuesta inmune del huésped como factores clave en la progresión del daño de los tejidos. Es creciente la recomendación del tratamiento en poblaciones infectadas en fase crónica. Al mismo tiempo, estudios clínicos aleatorizados están en curso y/o finalizando para demostrar la eficacia con el mayor nivel de evidencia también en pacientes con cardiopatías. La cantidad de revisiones sobre la materia vinculada al tratamiento etiológico de la infección con *T. cruzi*, 10 revisiones en 8 meses durante 2011, muestra el interés creciente de la comunidad científica reconociendo la necesidad actual en la actualización y optimización de la búsqueda de herramientas más adecuadas para el tratamiento de esta infección. Asociaciones de compuestos se han mencionado como otra manera de buscar nuevas alternativas de tratamiento de la infección con *T. cruzi*.

En este artículo revisamos trabajos científicos que basan como estrategia la combinación de drogas durante el tratamiento de la infección con *T. cruzi*.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. *Trypanosoma cruzi*. Tratamiento. Combinación.

Summary

The pathogenesis of Chagas disease in general, and chronic chagasic cardiomyopathy in particular, considers the persistence of *Trypanosoma cruzi*, as essential to lead to inflammation, and changes in host immune response as key factors in the progression

of tissue damage. There is an increasing recommendation for treatment of infected people during chronic phase, meanwhile randomized clinical trials are ongoing or ending to demonstrate efficacy with the best level of evidence also in patients with heart disease.

The number of reviews on the subject linked to etiological treatment of infection with *T. cruzi*, 10 revisions in 8 months in 2011, shows the growing interest of the scientific community recognizing the current need to update and search optimization tools more suitable for the treatment of this infection. Associations of compounds have been mentioned as another way to look for new alternatives for treatment of *T. cruzi* infection.

This article reviews scientific work as a strategy based drug combination for the treatment of *T. cruzi* infection.

Key words: Chagas Disease. *Trypanosoma cruzi*. Treatment. Combination.

Introducción

La patogénesis de la enfermedad de Chagas en general y de la miocardiopatía chagásica crónica en particular aún no es completamente entendida, aunque la persistencia de su agente etiológico, el *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), conduce a la inflamación y los cambios en la respuesta inmune del huésped, que parecen ser los factores clave en la progresión del daño de los tejidos. La persistencia del parásito, la autoinmunidad, y las anomalías microvasculares han sido estudiadas como posibles mecanismos patogénicos¹. Actualmente es reconocido que el parásito es causa necesaria y la combinación de estos factores son causas suficientes para la evolución a la morbimortalidad.

En la actualidad la farmacoterapia contra la infección con *T. cruzi* es mandatoria en algunas prescripciones como en pacientes cursando fase aguda de la infección, reactivaciones, accidentes y formas cónicas recientes. Asimismo es creciente la recomendación en poblaciones infectadas en fase crónica, al mismo tiempo que estudios clínicos aleatorizados están el curso y/o finalizando para demostrar la eficacia con el mayor nivel de evidencia, también en pacientes con cardiopatías de las dos únicas drogas hasta el momento autorizadas para su uso como tripanocidas (Nifurtimox y Benznidazol)².

Así es como programas de diagnóstico y tratamiento son aplicados entre las estrategias de los Programas de Control o los sistemas de salud de diversos países como es el caso en Argentina que luego de haber suspendido éstos en 1983, retoma los mismos a partir de 1994 incorporándolo como actividad de rutina del Programa Nacional de Chagas para dar la oportunidad o aumentar el acceso a esta intervención³.

Mientras crece la implementación de estrategias para mejorar el acceso al diagnóstico y tratamiento, también es creciente el interés de la comunidad científica en la búsqueda de alternativas más adecuadas para el tratamiento de esta infección.

La combinación de terapias son prácticas comunes en otras infecciones y algunas de ellas prolongadas tales como el tratamiento antirretroviral (ARV) para VIH, los tratamientos de tuberculosis y lepra para micobacterias, la combinación de Artesumato con Amiodaquina o Mefloquina para paludismo,

Nifurtimox con Eflornitina para la Trypanosomiasis africana (enfermedad del sueño), y Stibogluconato de Sodio con Paromomicina para leishmaniasis, son algunos ejemplos.

Asociaciones de compuestos se han mencionado como otra manera de buscar nuevas alternativas de tratamiento de la infección con *T. cruzi*.

En este artículo revisamos trabajos científicos que basan como estrategia la combinación de drogas durante el tratamiento de la infección con *T. cruzi*.

Material y métodos

Se revisaron artículos con evidencias del uso de la farmacoterapia anti-*T. cruzi*, aplicadas en modelos animales y estudios clínicos, así como también antecedentes de uso de terapias combinadas en enfermedades infecciosas y estudios en relación a enfermedad de Chagas. Se realizó una búsqueda en MEDLINE, entre agosto y octubre de 2011, usando los términos 'enfermedad de Chagas' asociados con 'tratamiento', 'combinación', nombre de drogas (nifurtimox, benznidazol y otras drogas). Recientes guías, estudios no publicadas en revistas indexadas, y consultas a expertos en el área.

Resultados

Diversos abordajes de combinación terapéutica tripanocida son explorados con diferentes objetivos, y estos fueron o son realizados en el campo de la investigación experimental o estudios clínicos.

Fueron propuestas combinaciones para disminuir los efectos adversos, tal como fue el caso de la asociación del benznidazol y ácido tióctico. Esta asociación se fundamentaba en que el ácido tióctico tienen la capacidad de secuestrar radicales libres, siendo éstos uno de los principales mecanismos al que se atribuyen la producción de efectos adversos por compuestos como el benznidazol. Dos estudios fueron realizados en Argentina los cuales mostraron resultados inconsistentes^{5,6}.

La búsqueda de combinaciones para potenciar el efecto tripanocida pueden ocurrir combinando una de las dos drogas aprobadas (benznidazol o nifurtimox) con otro compuesto registrado para otra indicación pero con acción tripanocida o con compuestos nuevos en instancia de desarrollo. La combinación de otras drogas ya registradas para otras prescripciones o entre compuestos en etapas de desarrollo están siendo explorados.

Combinaciones para potenciar o generar sinergismo fueron propuestas con drogas con mecanismos de acción diferenciados, tales como fueron el ketoconazol y benznidazol⁷, droga que también fue utilizada como alternativa frente a la no respuesta de las drogas de primera línea⁸. Estas potenciales asociaciones permitirían que dos drogas obtengan al menos el mismo efecto tripanocida, con la eventual ventaja de poder disminuir las dosis actualmente recomendadas, pero que generan tasa de abandono de tratamiento de hasta 17% en pacientes adultos⁹.

Un ejemplo de esta situación es la asociación del benznidazol con análogos heterocíclicos evaluados en estudios experimentales donde se observó que el tratamiento oral de ratones

infectados con *T. cruzi* con DB289 y benznidazol combinado tuvo mejor efecto en la reducción de la parasitemia y la sobrevida cuando se comparaba con el efecto alcanzado con los tratamientos por separado y más aún versus los grupos controles¹⁰.

Otros estudios experimentales con drogas ya aprobadas para otras indicaciones y que mostraron efecto tripanocida por separado tales como la clomipramina y el alopurinol¹¹ fueron evaluados en combinación demostrando un efecto beneficioso a través de la evaluación de la sobrevida de los animales.

Otro ejemplo de potencial combinación fue presentada con dos drogas tales como el posaconazol, un antimicótico sistémico actualmente bajo evaluación de eficacia tripanocida con estudio clínicos; y la amiodarona la cual es frecuentemente usada en las arritmias producidas por la cardiopatía chagásica durante la fase crónica de la infección con forma clínica cardíaca. Estudios experimentales mostraron el efecto potenciado de la acción tripanocida¹². Estos autores encontraron que la amiodarona, además de interrumpir la homeostasis alterando el Ca de los parásitos, también bloquea la biosíntesis de ergosterol, igual que el posaconazol que también tiene un mecanismo de acción similar. Estos resultados proporcionan una explicación lógica para la actividad sinérgica de la amiodarona con azoles contra el *T. cruzi* y abren la posibilidad de una nueva terapia de combinación de enfoques para el tratamiento de la enfermedad de Chagas con los fármacos actualmente aprobados para diversos usos. La particularidad de esta combinación es que se estaría actuando en dos procesos fisiopatogénicos diferentes con acción tripanocidas y acción de corrección del trastorno de conducción ya instalados en la etapa crónica como son las arritmias. La amiodarona también fue evaluada en combinación con itraconazol, otro azol que actúa en la síntesis del ergosterol¹³.

Otra combinación que tuvo pasos sucesivos de evaluación desde estudios experimentales a ensayos clínicos es aquella basada en el suplemento de Selenio, el cual tiene un efecto antioxidante, optimizando la respuesta inmune durante las infecciones. Estudios experimentales han demostrado el efecto adyuvante del selenio al efecto tripanocida del benznidazol¹⁴, como también un efecto protector evitando la evolución al daño del tejido cardíaco¹⁵. Los resultados de varios estudios han estimulado a los autores a sugerir que la deficiencia del selenio podría ser un factor importante en la patogénesis de la enfermedad de Chagas. Sobre esta base proponen el suplemento de selenio como terapia adyuvante para el tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica.

Como ejemplo de combinación de sustancias ajenas al tratamiento de Chagas pero que demuestran efecto beneficioso combinado cuando se compara su efecto por separado es la combinación de melatonina y meloxicam¹⁶, basados éstos en el efecto de inmunomodulador el primero y antiinflamatorio el segundo. El tratamiento combinado con la melatonina y meloxicam mejoró significativamente la liberación de IL-2 e INF-gamma en el suero de los animales, en comparación con los grupos de control infectados durante el curso de la infección. Además, el bloqueo de la prostaglandina E², la síntesis y el aumento de la liberación de Óxido Nítrico por los macrófagos de animales infectados con *T. cruzi* contribuyó a regular la producción del subconjunto de

citoquinas Th1 de manera significativa generando la reducción de la parasitemia en los animales tratados con la combinación de ambas sustancias.

De la misma forma se evaluó el efecto de la L-butionina (S, R)-sulfoximina (BSO) que mostró un efecto anti-*T. cruzi* en ratones infectados, con aumento de la sobrevida y la disminución de la parasitemia y la carga parasitaria en el corazón. El tratamiento con BSO más nifurtimox provocó un aumento en la tasa de sobrevida en comparación con las tasas con el tratamiento con cada fármaco por separado¹⁷.

En este mismo sentido, el uso de quelantes de hierro (DFO) se describió asociada a la capacidad de respuesta durante las infecciones. Estudios experimentales han mostrado que ratones infectados tratados con DFO presentan menores niveles de parasitemia en comparación con los animales infectados no tratados¹⁸. El tratamiento con benznidazol durante 21 días, con o sin DFO, disminuyó la parasitemia y redujo la mortalidad, pero benznidazol en combinación con el tratamiento DFO durante 35 días (benznidazol /DFO-35) dio 0% de mortalidad. Los resultados demuestran que la modificación de las reservas de hierro aumenta la eficacia del benznidazol.

Otra línea de investigación es la potencial combinación modificando la respuesta inmune a través de la inmunomodulación aumentando la respuesta específica involucrada en el control de *T. cruzi*. En estudios experimentales con vacunas los autores mostraron que la administración terapéutica de una vacuna de ADN fue capaz de reducir significativamente la parasitemia y la reacción inflamatoria en la infección aguda de ratones Balb / cy C57BL / 6, y redujo la inflamación del tejido cardíaco en ratones ICR con infección crónica¹⁹. La vacunación terapéutica indujo un marcado aumento de la respuesta específica contra el parásito produciendo IFN, CD4 (+) y CD8 (+) entre las células T en el bazo, así como un aumento de CD4 (+) y CD8 (+) como células T en el tejido cardíaco infectado. La combinación de quimioterapia e inmunomodulación ya ha sido ensayada en estudios clínicos para leishmaniasis²⁰.

Otra combinación basada en la modificación favorable de la respuesta inmune es aquella que evaluó el efecto del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S). Basándose en estos resultados, el objetivo principal de este estudio fue investigar el efecto del éster del DHEA-S que modula la respuesta inmune, en terapia sola o en combinación con benznidazol. El experimento demostró que esta combinación fue eficaz durante la fase aguda de dos linajes diferentes de *T. cruzi*: tipo I y tipo II.

Un escenario a considerar en la infección con *T. cruzi* es la respuesta diferenciada según el linaje presente en el huésped infectado²¹, y la eventual diferencia en la forma de respuesta inmune en casos de coinfección. Autores han demostrado que la coinfección puede desencadenar una inmunidad protectora inflamatoria y mecanismos de regulación inmune que atenúan el daño causado por la inflamación y la gravedad de la enfermedad en ratones Balb / c²². Este escenario de coinfección también puede tener algún efecto diferenciado en relación a la respuesta a quimioterapias. Este también es un escenario a tener en cuenta como fundamento para la búsqueda de combinaciones con mejor efecto tripanocida en huéspedes que tengan coinfección.

La búsqueda de herramientas que permitan identificar el grado de susceptibilidad a las drogas tripanocidas de diferentes linajes están siendo ensayados, aunque sin resultados consistentes aún²³.

La búsqueda de tratamientos combinados no puede dejar de considerar el potencial que el origen de la fitoterapia puede aportar en la búsqueda de alternativas. Una reciente revisión examinó los estudios que han investigado la actividad de los compuestos derivados de plantas contra el *T. cruzi*. En la última década, más de 300 especies pertenecientes a casi 100 familias han sido evaluadas para la actividad, y se describen decenas de compuestos aislados²⁴.

Discusión

Si consideramos la fisiopatogenia con sus fenómenos de trastornos neurogénicos, alteraciones microvasculares, autoinmunidad y respuesta inflamatoria dependiente del parásito se puede considerar la pertinencia del efecto terapéutico simultáneo en la totalidad o de manera parcial del complejo fisiopatogénico.

El objetivo de un tratamiento específico contra la infección por *T. cruzi* es eliminar el parásito de la persona infectada, para disminuir la probabilidad de desarrollar la enfermedad de Chagas, y para romper la cadena de transmisión de la enfermedad. La eficacia de estos fármacos es reconocida durante: a) la fase aguda, b) fase crónica reciente (por ejemplo niños hasta 12 años de edad), c) accidentes de laboratorio o quirúrgicos; d) durante la fase crónica tardía, éste es recomendado con limitaciones de evidencias^{2,25}.

El tratamiento quimioterápico para acción tripanocida es actualmente el principal foco de acción del tratamiento. Asimismo diseñar combinaciones con esquemas terapéuticos que mejoren la perfusión miocárdica contrarrestando las alteraciones de microvascularización y/o modifiquen la respuesta inmune disminuyendo la injuria generada por respuesta inflamatoria celular u optimice la respuesta inmune que bloquee la presencia del parásito, serían estrategias terapéuticas combinadas actuando sobre el complejo esquema fisiopatogénico de la infección con *T. cruzi*.

La cantidad de revisiones sobre la materia vinculada al tratamiento etiológico de la infección con *T. cruzi*, 10 revisiones en 8 meses durante 2011²⁶⁻³⁵, muestra el interés creciente de la comunidad científica reconociendo la necesidad actual en la actualización y optimización de la búsqueda de herramientas más adecuadas para el tratamiento de esta infección.

Los diversos trabajos, principalmente de nivel experimental están mostrando oportunidades que deben ser consideradas en el proceso de optimizar el acceso a tratamientos seguros y más eficaces que los actuales.

Bibliografía

- Marín-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23.
- Sosa-Estani S, Viotti R, Segura EL. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104 Suppl 1:167-80.
- Segura EL. 2002. El control de la enfermedad de Chagas en la Argentina. En: El control de la enfermedad de Chagas en los países del Cono Sur de América.

Acceso: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/dch-historia-incosur.htm>. Octubre 2011.

- Croft SL. Kinetoplastida: new therapeutic strategies. *Parasite* 2008;15:522-7.
- Carpintero DJ. Uso del Ácido Tióctico para la prevención de los efectos secundarios provocados por el benznidazol en pacientes con infección de Chagas crónica. *Medicina (Buenos Aires)* 1983;43:285-90.
- Sosa-Estani S, Armentí A, Araujo G, Viotti R, Lococo B, Ruiz Vera B, Vigliano C, de Rissio AM, Segura EL. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con Benznidazol y Ácido Tióctico. *Medicina (Buenos Aires)*, 2004;63:1-6.
- Araújo MS, Martins-Filho OA, Pereira ME, Brenner Z. A combination of benznidazole and ketoconazole enhances efficacy of chemotherapy of experimental Chagas disease. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:819-24.
- de Almeida EA, Silva EL, Guariento ME, Aoki FH, Pedro Rde J. Aetiological treatment with itraconazole or ketoconazole in individuals with *Trypanosoma cruzi*/HIV co-infection. *Ann Trop Med Parasitol*. 2009;103(6):471-6.
- Sosa-Estani S, Armentí A, Araujo G, Viotti R, Lococo B, Ruiz Vera B, Vigliano C, de Rissio AM, Segura EL. 2004. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol y ácido tióctico. *Medicina (B Aires)* 64:1-6.
- Batista Dda G, Batista MM, de Oliveira GM, Britto CC, Rodrigues AC, Stephens CE, Boykin DW, Soeiro Mde N. Combined treatment of heterocyclic analogues and benznidazole upon *Trypanosoma cruzi* in vivo. *PLoS One*. 2011;6(7):e22155.
- Gobbi P, Baez A, Lo Presti MS, Fernández AR, Enders JE, Fretes R, et al. Association of clomipramine and allopurinol for the treatment of the experimental infection with *Trypanosoma cruzi*. *Parasitol Res*. 2010;107(5):1279-83.
- Benaïm G, Sanders JM, García-Marchán Y, Colina C, Lira R, Caldera AR, et al. Amiodarone has intrinsic anti-*Trypanosoma cruzi* activity and acts synergistically with posaconazole. *J Med Chem*. 2006;49(3):892-9.
- Paniz-Mondolfi AE, Pérez-Alvarez AM, Lanza G, Márquez E, Concepción JL. Amiodarone and itraconazole: a rational therapeutic approach for the treatment of chronic Chagas' disease. *Chemotherapy*. 2009;55(4):228-33.
- Davis CD, Brooks L, Calisi C, Bennett BJ, McElroy DM. Beneficial effect of selenium supplementation during murine infection with *Trypanosoma cruzi*. *J Parasitol*. 1998;84(6):1274-7.
- de Souza AP, de Oliveira GM, Vanderpas J, de Castro SL, Rivera MT, Araújo-Jorge TC. Selenium supplementation at low doses contributes to the decrease in heart damage in experimental *Trypanosoma cruzi* infection. *Parasitol Res*. 2003;91(1):51-4.
- Oliveira LG, Kuehn CC, Santos CD, Toldo MP, do Prado JC Jr. Enhanced protection by melatonin and meloxicam combination in experimental infection by *Trypanosoma cruzi*. *Parasite Immunol*. 2010;32(4):245-51.
- Faúndez M, López-Muñoz R, Torres G, Morello A, Ferreira J, Kemmerling U, et al. Buthionine sulfoximine has anti-*Trypanosoma cruzi* activity in a murine model of acute Chagas' disease and enhances the efficacy of nifurtimox. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(5):1837-9.
- Francisco AF, de Abreu Vieira PM, Arantes JM, Pedrosa ML, Martins HR, Silva M, et al. *Trypanosoma cruzi*: effect of benznidazole therapy combined with the iron chelator desferrioxamine in infected mice. *Exp Parasitol*. 2008;120(4):314-9.
- Limon-Flores AY, Cervera-Cetina R, Tzuc-Arjona JL, Ek-Macias L, Sánchez-Burgos G, Ramírez-Sierra MJ, et al. Effect of a combination DNA vaccine for the prevention and therapy of *Trypanosoma cruzi* infection in mice: role of CD4+ and CD8+ T cells. *Vaccine*. 2010;28(46):7414-9.
- Falcoff E, Taranto NJ, Remondegui CE, Dedet JP, Canini LM, Ripoll CM, et al. Clinical healing of antimony-resistant cutaneous or mucocutaneous leishmaniasis following the combined administration of interferon-gamma and pentavalent antimonial compounds. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994;88(1):95-7.
- Zingales B, Andrade SG, Briones MR, Campbell DA, Chiari E, Fernandes O, Guhl F, Lages-Silva E, Macedo AM, Machado CR, Miles MA, Romanha AJ, Sturm NR, Tibayrenc M, Schijman AG; Second Satellite Meeting. A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(7):1051-4.
- Rodrigues CM, Valadares HM, Francisco AF, Arantes JM, Campos CF, Teixeira-Carvalho A, et al. Coinfection with different *Trypanosoma cruzi* strains interferes with the host immune response to infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(10):e846.
- Moreno M, D'ávila DA, Silva MN, Galvão LM, Macedo AM, Chiari E, et al. *Trypanosoma cruzi* benznidazole susceptibility in vitro does not predict the therapeutic outcome of human Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010;105(7):918-24.
- Izumi E, Ueda-Nakamura T, Dias Filho BP, Veiga Júnior VF, Nakamura CV. Natural products and Chagas' disease: a review of plant compounds studied for activity against *Trypanosoma cruzi*. *Nat Prod Rep*. 2011;28(4):809-23. Epub 2011 Feb 3.
- Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2527-34.
- Astelbauer F, Walochnik J. Antiprotozoal compounds: state of the art and new developments. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(2):118-24.
- Chatelain E, Ioset JR. Drug discovery and development for neglected diseases: the DNDi model. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:175-81.

28. Coura JR, Borges-Pereira J. Chronic phase of Chagas disease: why should it be treated? A comprehensive review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(6):641-5.
29. Duschak VG. A decade of targets and patented drugs for chemotherapy of Chagas disease. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2011 Sep 1;6(3):216-59.
30. Guedes PM, Silva GK, Gutierrez FR, Silva JS. Current status of Chagas disease chemotherapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(5):609-20.
31. Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG. Antiparasitic therapy. *Clin Proc*. 2011;86(6):561-83.
32. Le Loup G, Pialoux G, Lescure FX. Update in treatment of Chagas disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(5):428-34.
33. Lepesheva GI, Waterman MR. Sterol 14 α -demethylase (CYP51) as a therapeutic target for human trypanosomiasis and leishmaniasis. *Curr Top Med Chem*. 2011;11(16):2060-71.
34. Bustamante JM, Tarleton RL. Methodological advances in drug discovery for Chagas disease. *Expert Opin Drug Discov*. 2011;6(6):653-661.
35. Soeiro Mde N, de Castro SL. Screening of Potential anti-*Trypanosoma cruzi* Candidates: In Vitro and In Vivo Studies. *Open Med Chem J*. 2011;5: 21-30.

Experiencias de diagnóstico temprano y tratamiento oportuno en zonas no endémicas de Argentina

Diagnóstico y tratamiento de Chagas en un área no endémica: provincia de Buenos Aires, República Argentina

S. Tarragona¹, A. Pereiro², M. Chopita³

¹Directora General. Fundación Mundo Sano. ²Responsable de Salud Pública. Fundación Mundo Sano. ³Secretaría de Salud y Medicina Social. Municipalidad de La Plata

Correspondencia: Sonia Tarragona E-mail: starragona@mundosano.org

Resumen

El presente proyecto tiene por objetivo desarrollar un modelo de intervención para el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de la Enfermedad de Chagas en zona no endémica. A partir de un abordaje flexible integral y conjunto entre el sistema de salud y el sistema educativo local se ha iniciado una prueba piloto en dos escuelas de la periferia de la ciudad de La Plata (Bs. As) donde se concentra la mayor cantidad de población migrante proveniente de zonas endémicas.

A partir de los niños con diagnóstico positivo, se han estudiado los grupos familiares y a todos aquéllos que voluntariamente solicitaron ser diagnosticados. De un total de 425 niños estudiados, se identificaron 11 positivos y del total de 59 madres que fueron convocadas y que aceptaron voluntariamente, el 100% resultaron positivas. 11 niños y 46 mujeres finalizaron tratamiento sin presentar complicaciones, 2 mujeres presentaron intolerancia y 11 se encuentran a la espera de iniciar tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Zonas no endémicas. Fundación Mundo Sano. Diagnóstico y tratamiento.

Summary

This project aims to develop an intervention model for early diagnosis and suitable treatment of Chagas disease in non-endemic area. From a comprehensive and flexible approach between the local health system and the education system, we developed a pilot project in two schools in La Plata (Buenos Aires) where the highest concentration of population migrants from endemic areas is located.

Since children have tested positive, we have studied the family groups and all those who voluntarily requested to be diagnosed. Of a total of 425 children studied,

we identified 11 positive and of a total of 59 mothers who were called, 100% were positive. 11 children and 46 women completed treatment without complications, 2 women were intolerant and 11 are waiting to start treatment.

Key words: Chagas Disease. Non-endemic areas. Mundo Sano Foundation. Diagnostic and treatment.

Introducción

La falta de acciones sostenidas en el tiempo para controlar la enfermedad de Chagas (EC) en las zonas endémicas ha causado el mantenimiento de su prevalencia, mientras que los fenómenos migratorios han sido el factor causal de que la misma se extendiera geográficamente a zonas urbanas y constituyera un problema de salud pública en áreas donde la transmisión vectorial, por el momento, no ha sido documentada. Países como España, Estados Unidos y Canadá, se encuentran actualmente en la búsqueda activa de casos positivos originados en la existencia de grupos de población considerados de alto riesgo, contando algunos de ellos con casuísticas importantes.

Según datos oficiales, se estima que actualmente en Argentina habría entre 2 y 3 millones de personas infectadas por el *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). En base a estas estimaciones y con el objetivo de erradicar la enfermedad, se sancionó en 2007 la Ley 26.281 que declara a la EC de interés nacional y le asigna carácter prioritario dentro de la política nacional del Ministerio de Salud de la Nación. En el marco de esta norma la prevención, detección temprana y tratamiento oportuno; así como la formulación de acciones por el Ministerio de Educación y el Ministerio de Trabajo tienen un peso importante.

En este sentido, el artículo 4° establece que: "Es obligatoria la realización y la notificación de las pruebas diagnósticas establecidas según Normas Técnicas del Ministerio de Salud, en toda mujer embarazada, en los recién nacidos, hijos de madres infectadas, hasta el primer año de vida y en el resto de los hijos, menores de catorce años de las mismas madres y, en general, en niños y niñas al cumplir los seis y doce años de edad, según establezca la autoridad de aplicación. Los análisis deben ser realizados por establecimientos sanitarios públicos y privados de todo el territorio nacional, de acuerdo con normas técnicas de diagnóstico del Ministerio de Salud.

El presente proyecto ha sido desarrollado con el objeto de formular una política de abordaje de la EC en el ámbito escolar en los términos que la nueva ley prevé, particularmente en la detección de casos positivos en la población escolar y en su tratamiento oportuno, adoptando un diseño escalable y sostenible en el tiempo.

Objetivos del proyecto

El Objetivo general es el de detectar la existencia de casos positivos de EC en la población escolar de zona endémica e iniciar el tratamiento oportuno. Los objetivos específicos se detallan a continuación:

- Concientizar a la comunidad educativa y sanitaria acerca de la problemática vinculada a la EC.

- Detectar precozmente los casos positivos de EC en la población de niños y adolescentes.
- Comunicar al entorno familiar los resultados del diagnóstico e iniciar la búsqueda activa en los demás miembros del grupo familiar.
- Iniciar el tratamiento temprano de los casos positivos detectados en niños y adolescentes.
- Realizar evaluación socio-ambiental de las familias cuyos hijos hayan sido diagnosticados con la enfermedad.
- Realizar estudio de costos de la intervención temprana vs. tratamiento de las consecuencias de la enfermedad.
- Realizar evaluación de impacto del programa.
- Generar modelos integrales de intervención que puedan ser aplicados en distintas escalas y en otras patologías complejas.

Diseño del estudio y metodología

El proyecto de referencia ha sido diseñado contemplando las siguientes fases:

- Fase I: Prueba piloto en escuelas seleccionadas.
- Fase II: Evaluación de resultados obtenidos para los componentes educativo, sanitario y de capacitación.
- Fase III: Diseño del Programa ampliado a nivel municipal/provincial en base a los resultados de la Fase I.
- Fase IV: Implementación del Programa en los distintos establecimientos escolares de la Provincia de Buenos Aires.
- Fase V: Evaluación integral del Programa y medición de Impacto.

En la actualidad el proyecto se encuentra transitando la Fase I, que consta de los siguientes componentes:

- *Componente Educativo.* Comprende un conjunto de acciones articuladas con las autoridades educativas involucradas que permitan la implementación del proyecto. Estas acciones incluyen la definición de las escuelas que formarán parte del Fase I, la capacitación y sensibilización del cuerpo docente, la inclusión en forma transversal y permanente de un programa educativo sobre la EC, etc.
- *Componente Sanitario.* Comprende el conjunto de acciones propias de los equipos de salud para poner en marcha el proyecto. Estas acciones incluyen: 1. Determinación de laboratorios de referencia para la realización de test serológicos; 2. Realización de serología para Chagas en los establecimiento escolares seleccionados a la población escolar que forma parte de los grupos de riesgo; 3. Selección de efectores responsables de diagnóstico y/o tratamiento de los casos; 4. Capacitación al equipo sanitario para control y seguimiento del programa; 5. Desarrollo de metodología para la evaluación de costos del programa y proyecciones; y 6. Evaluación económica de la Fase I del programa y proyección de costos para las siguientes fases.
- *Componente de Capacitación.* Incluye acciones orientadas a: 1. Diseño de planes de capacitación al cuerpo docente de las escuelas seleccionadas y a los equipos de

salud involucrados; 2. Elaboración de materiales, herramientas y recursos instrumentos para la capacitación; 3. Elaboración de la estrategia de capacitación para control y seguimiento del programa.

- **Componente Social.** 1. Administración de encuesta de factores de riesgo a los niños de las escuelas seleccionadas; 2. Realización de entrevista socio ambiental a las familias cuyos hijos sean positivos (historia clínica ampliada, migraciones, composición del grupo familiar y evaluación de riesgo, etc.); 3. Seguimiento supervisado del tratamiento indicado.

Resultados esperados y sus implicancias para el diseño, monitoreo y/o evaluación de políticas en salud

Desde hace mucho tiempo se sostiene que las políticas públicas deben presentar una modalidad de articulación intergubernamental que potencie sus acciones, permita una utilización eficiente de los recursos disponibles y logre resultados superiores a los obtenidos hasta la fecha.

El proceso salud-enfermedad es sumamente complejo y multicausal y, por lo tanto, requiere de abordajes que involucren

la multiplicidad de factores que en el mismo se hallan presentes.

En ese sentido, el diseño de este programa tiene entre sus objetivos el de la articulación de dos áreas estratégicas como son la escolar y la sanitaria a través de acciones concretas, así como favorecer el desarrollo de una red de detección, diagnóstico y tratamiento que transforme el “corredor sanitario” establecido de manera espontánea por la población y lo remplace por uno ordenado según niveles de complejidad creciente, debidamente coordinado y conectado a través de un sistema de referencia y contra-referencia y en condiciones de dar respuestas satisfactorias a los problemas de salud de la población.

El modelo propuesto es replicable a otras patologías complejas y puede ser perfectamente adaptado.

Resultados preliminares

A partir de la administración de las encuestas de factores de riesgo administradas a los niños de 6 y 12 años de las escuelas seleccionadas, se identificó un 27% de la población escolar que presentaba factores de riesgo (haber nacido o permanecido más de 3 meses en zona endémica o ser hijos de madres nacidas en zona endémica), a los cuales se les solicitó la firma de un consentimiento informado para poder ser diagnosticados. Los resultados se presentan en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Resultados preliminares de diagnóstico y tratamiento en escolares. Año 2011

Población escolar	Total	Escuela 1	Escuela 2
Matrícula Total	1723	1237	486
Detectados de riesgo	464	224	240
Consentimientos otorgados y no concurrencia	37	37	0
Procesados	425	187	238
Positivos	11	3	8
Prevalencia en población de riesgo estudiada	2.6%	1.6%	3.4%
Tratamiento completo supervisado	11	3	8
Tratamientos suspendidos	0	0	0
Tratamientos en espera	0	0	0

Tabla 2. Resultados preliminares de diagnóstico y tratamiento en mujeres en edad fértil pertenecientes a grupos de riesgo

Mujeres en edad fértil - Voluntarias	Total
Total	59
Procesados	59
Positivos	59
Prevalencia en población estudiada	100%
Tratamiento completo supervisado	46
Tratamientos suspendidos	2
Tratamientos en espera	11

Reflexiones finales

A la luz de los resultados obtenidos hasta el momento pueden hacerse las siguientes reflexiones:

- Es importante el fortalecimiento del primer nivel de atención, ya que constituye la puerta de entrada del sistema de salud, especialmente en zonas alejadas de los centros urbanos y donde habitan poblaciones vulnerables.
- La identificación de obstáculos y dificultades en la implementación del proyecto permiten el rediseño y la adecuación de los procedimientos establecidos. No se puede fortalecer ninguna estructura cuyas debilidades se desconozcan.
- La instancia más ardua es la construcción de un equipo integrado tanto dentro de la estructura misma del sistema sanitario como entre éste y el sistema educativo.
- Tal como ocurre en muchas enfermedades crónicas, el tercer nivel de atención no resulta adecuado para el seguimiento del tratamiento que es prolongado y puede conllevar complicaciones.
- El trabajo en campo especialmente en zonas vulnerables y alejadas de las urbes, dista considerablemente del abordaje que puede desarrollarse en los hospitales y centros de mayor complejidad y por tanto requiere esquemas flexibles, capaces de absorber cambios e imprevistos y personas en condiciones de afrontarlos.
- Los resultados hallados al momento permiten dar visibilidad a una problemática hasta el momento poco conocida en la zona intervenida. En virtud de la prevalencia encontrada, pareciera haber evidencia que da cuenta de que la magnitud del problema es superior a la que se esperaba, lo que pone de manifiesto la necesidad de trabajar en el

escalado del proyecto a nivel municipal con el compromiso de los actores claves del sistema de salud.

Instituciones participantes

Fundación Mundo Sano, Secretaría de Salud y Medicina Social de la Municipalidad de La Plata.

Agradecimientos

Al Ministerio de Salud de la Nación por la provisión de insumos y materiales de capacitación y a los siguientes profesionales que colaboran con el proyecto, sin los cuales no hubiera sido posible: Dr. Héctor Freilij. Médico Pediatra, Dra. Mabel Lenardón. Médica Ginecóloga, Dra. Silvia Lunghi. Médica Pediatra, Lic. Ana Paula Da Cruz. Obstétrica, Lic. Pedro Ramos. Enfermero, y Dra. Florencia Suárez Crivaro. Bioquímica.

Bibliografía

- Organización Panamericana de la Salud. *Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas*. Washington, D.C., 2006
- Programa Nacional de Chagas, Ministerio de Salud de la Nación. *Síntesis de la Guía de Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires, 2010.
- Torrado S. *Estructura social de la Argentina*; 1945-1983. Ediciones de la Flor. Buenos Aires. 1992
- Ley Nacional 26.281/2007.
- Crocco L, De Longhi A., Catalá S, et al. *Enfermedad de Chagas: Sugerencias para trabajar en el aula. Módulo de Actualización*. Editorial Científica Universitaria, Córdoba. Argentina, 2002.
- Crocco L, De Longhi A, Catalá S, et al. *Enfermedad de Chagas: Sugerencias para trabajar en el aula. Módulo de Actualización*. Editorial Científica Universitaria, Córdoba. Argentina, 2002.
- Zaidenberg M. "Chagas en niños. El desafío de los últimos tiempos" presentado en el XII Simposio Internacional de Control Epidemiológico de enfermedades transmitidas por vectores. Fundación Mundo Sano, Buenos Aires, 04 de Septiembre de 2009.

Comunicaciones orales

Actividad tripanosomicida *in vitro* e *in vivo* de poliaminas macrocíclicas conteniendo anillos de pirazol. Su acción sobre las fases aguda y crónica de la Enfermedad de Chagas

C. Marín¹, P. Navarro², L. Lamarque², E. García-España³, C. Miranda², O. Huertas¹, F. Olmo¹, F. Gómez-Contreras⁴, J. Pitarch³, F. Arrebola⁵, M. Sánchez-Moreno¹

¹Departamento de Parasitología. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada. E-18071 Granada, Spain. ²Instituto de Química Médica. Centro de Química Orgánica M. Lora-Tamayo. CSIC, E-28006 Madrid, Spain. ³Departamento de Química Inorgánica. Instituto de Ciencia Molecular. Universidad de Valencia. E-46980 Paterna (Valencia), Spain. ⁴Departamento de Química Orgánica. Facultad de Química. Universidad Complutense. E-28040 Madrid, Spain. ⁵Departamento de Histología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. E-18071 Granada, Spain.
Correspondencia: cmaris@ugr.es

Background

Chagas disease is a potentially fatal parasitic disease that is recognized by the WHO as being one of the world's most neglected tropical diseases; it is widespread throughout Latin America where it is reported 10 to 14 million infected people¹. The main drugs currently used to treat Chagas disease are the nitrofurane-based nifurtimox and the imidazole-based benznidazole². Both drugs are effective in the acute phase of the disease, although benznidazole shows a better safety and efficacy profile³, but the efficacy of both is very low in the chronic phase, and they have a high level of toxicity in humans². Therefore, less toxic and more effective drugs are urgently needed.

In this work, we evaluated the effectiveness *in vitro* and *in vivo* anti-*Trypanosoma cruzi* activity of one pyrazole-containing macrobicyclic polyamine (1) and two related macrocyclic polyamines N-methyl- (2) and N-benzyl-substituted (3) in the pyrazole rings.

Methods

The compounds (1-3) were assayed as selective inhibitors of Fe-SOD in relation to human CuZn-SOD; their *in vitro* antiparasitic activity and toxicity against Vero cells was tested and compared with values obtained for the reference drug benznidazole (BZN) and, on the basis of the results obtained, their *in vivo* tripanosomicidal activity on female BALB/c mice was measured both in the acute and chronic phase. The effect of compounds on the ultrastructure of *Trypanosoma cruzi* was also studied by transmis-

sion electronic microscopy (TEM) experiments. A NMR analysis of the nature and percentage of the metabolites excreted was performed in order to gain some information about the inhibitory effect of our compounds on the glycolytic pathway. Finally, a histopathological analysis was performed in order to gain better insights into the toxicity levels obtained.

Results

The compounds were more active against the parasite and less toxic against Vero cells than the reference drug benznidazole, but compounds 1 and 2 were more effective, especially the bicyclic polyamine 1 was the most active, particularly in the chronic phase. The activity results found for these compounds were complemented and discussed by considering their inhibitory effect on the Fe-SOD enzyme of the parasite, the nature of the metabolites excreted after treatment, and the ultrastructural alterations produced. A complementary histopathological analysis confirmed that the compounds tested were significantly less toxic to mammals than the reference drug, and that 1 and 2 exhibited lower levels of damage than 3.

Conclusions

We conclude that the macrocyclic polyamines 1 and 2 showed remarkable trypanosomicidal activity, being especially active against both the acute and chronic phases of Chagas disease. On this basis, these compounds fulfill the requirements needed in order to perform a more detailed study of the nature of the mechanisms involved in their activity patterns, and furthermore, that they are serious candidates for studying parasitological activity at a higher level.

Key words: Polyaminic macrocycles. Pyrazole. Acute phase. Chronic phases.

References

1. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Ehrlich-Sachs S, Sachs JD, Savio L. Control of neglected tropical diseases. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:1018-27.
2. Urbina JA. Chemotherapy of Chagas disease. *Current Pharm. Des.* 2002;8(4):287-95.
3. Viotti R, Vigliani C, Lococo B, Álvarez MG, Petti M, Bertocchi G, Armenti A. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2009;7:157-63.

Evaluación del grado de aplicación de la recomendación del cribado de enfermedad Chagas en mujeres embarazadas de la Comunidad Valenciana

JM. Ramos^{1,4}, A. Milla², JC. Rodríguez³, F. Rodrigo², F. Gutiérrez^{1,4}

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Elche, España. ²Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario de Elche, España. ³Sección de

Microbiología. Hospital General Universitario de Elche, España.

⁴Departamento de Medicina Clínica. Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández. Alicante, España

Correspondencia: José M. Ramos. Servicio de Medicina Interna-Hospital General Universitario de Alicante. Avda. Pintor Baeza, 12. 03010 Alicante. E-mail: jramosrincon@yahoo.es

Introducción

La Dirección General de Salud Pública de la Comunidad Valenciana, en la Circular 3/2007 de octubre de 2007 de la Conselleria de Sanitat, recoge una actualización del protocolo de actuación en la gestante, e introduce el cribado sistemático de enfermedad de Chagas en mujeres gestantes de origen latinoamericano en la primera visita del embarazo¹. En objetivo de este trabajo es evaluar el grado de aplicación de la Circular de la Conselleria de Sanitat.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo con todas las mujeres gestantes procedentes de Latinoamérica que acudieron a la consulta de fisiopatología fetal, donde se realiza la monitorización previa al parto, del Hospital General Universitario de Elche desde marzo 2008 hasta agosto 2011. La determinación de anticuerpos contra *T. cruzi* se realizó mediante una enzaimunoenálisis (ELISA) (Novagnost® Chagas IgG, Siemens). En las muestras positivas, se procedió a detección de anticuerpos mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI). Si en el momento de la consulta en el servicio de fisiopatología fetal, no se disponía del resultado del ELISA, se utilizó una prueba rápida de inmunocromatografía (Stick CHAGASWBs®; OPERON S.A.) para la detección de anticuerpos. A las pacientes con esta prueba positiva se les midieron posteriormente los anticuerpos anti-*T. cruzi* mediante las técnicas de ELISA e IFI. A los recién nacidos de madres seropositivas se les realizaron dos pruebas serológicas (ELISA e IFI) y se practicó una PCR a tiempo real para detección de ADN de *T. cruzi*.

Resultados

Acudieron a la consulta de fisiopatología fetal 295 mujeres latinoamericanas, de ellas 14 (4,7%) no habían seguido controles durante el embarazo. Ninguna de las mujeres que acudieron a la consulta entre marzo y agosto del 2008 se les había realizado la serología de Chagas. De las 236 mujeres atendidas entre setiembre 2008 y agosto 2011, la serología se realizó en 114 mujeres (porcentaje del cumplimiento de la Circular del 48,3%). De las 180 mujeres que no se les había determinado la serología durante el embarazo, la prueba de inmunocromatografía fue positiva en cuatro. Pero solo se confirmó por ELISA e IFI la enfermedad de Chagas en un caso (0,6%). Esta paciente era de Paraguay y había sido previamente diagnosticada en su país. El recién nacido tenía negativa la PCR de *T. cruzi* y al año los títulos de anticuerpos se negativizaron.

Conclusiones

Consideramos que es importante saber el grado de cumplimiento de las recomendaciones de la Dirección General de

Salud Pública para así poder mejorar la implementación del programa y el resultado final de mismo, que es la detección y tratamiento precoz de recién nacidos infectados. La estrategia de detección de anticuerpos anti-*T. cruzi* empleada al final del embarazo es una alternativa en la gestante que no tenga hecho previamente el cribado.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Cribado. Embarazo.

Key words: Chagas diseases. Screening. Pregnancy.

Agradecimientos: Este estudio se ha financiado en parte por la Fundación para la Investigación Hospital General Universitario de Elche (FIBELX08/08).

Bibliografía

1. Conselleria de Sanitat de la Comunidad valenciana. Circular 3/2007/8/1 de la Conselleria de Sanitat. Regulación del control de las infecciones congénitas y perinatales en la Comunitat Valenciana. [Control regulation of congenital and perinatal infections in Valencia Community]. [Accessed: 23 Feb 2011]. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/CIRCULAR_3_2007.pdf

Retos en la disponibilidad de los medicamentos antiparasitarios para el Chagas

Red de Distribución y Disponibilidad del Benznidazol para el Chagas crónico en Bolivia. Un retroceso peligroso en el Chagas

M. Enriquez

Ministerio de Salud. Plan Nacional contra el Chagas

Correspondencia: E-mail: maxenri7@hotmail.com

Resumen

La falta de Benznidazol supone un duro golpe para el sistema nacional de salud de Bolivia, que va más allá de la falta del medicamento, ya que supone un freno en la política de capacitación y socialización de la enfermedad de Chagas a nivel de la atención primaria.

Palabras clave: Benznidazol. Desabastecimiento. Bolivia.

Abstract

The scarcity of Benznidazole has created a dramatic impact on the National Health System in Bolivia, not only because some patients thereby lack treatment, but also because it undermines the treatment infrastructure and the moral of treatment program staff.

Key words: Benznidazol. Shortage. Bolivia.

El desabastecimiento de Benznidazol es un tema del que aún no se tiene una solución definitiva, pese a los varios compromisos asumidos por los diferentes actores. A pesar de ello, el Programa Nacional de Chagas debe continuar en la lucha por conseguir que este pilar fundamental del Programa sea atendido por quienes realmente tienen en sus manos las decisiones.

Procuramos abordar el tema desde el punto de vista del Ministerio de Salud (MSyD) a través del Programa de Chagas. El MSyD tiene la capacidad Rectora y Normativa en concordancia con las disposiciones legales vigentes en el país como la Ley 3300 que declara de prioridad nacional, la prevención y lucha contra el mal de Chagas en todos

los departamentos del país, y que es el MSyD el encargado de gestionar y conseguir los recursos económicos para llevar a delante el mejoramiento de viviendas y los programas de prevención y lucha contra el mal de Chagas. El MSyD es además el responsable del efectivo ejercicio del derecho a la salud, garantizando la seguridad, universalidad, accesibilidad y equidad a la atención del Chagas en general.

Así como este apoyo político para nuestro país es de interés nacional, en esa misma línea se fueron dando otros apoyos que coadyuvar a continuar con el trabajo de mantener en la línea de las estrategias y buscando cumplir con uno de los objetivos del milenio, pero debemos mencionar que pese al apoyo político el mismo es insuficiente cuando de lo que se trata es de colocar recursos económicos para encarar de la mejor manera la problemática del Chagas en Bolivia.

Después del préstamo del BID con el que se ejecutaron muchas acciones que contribuyeron a disminuir la infestación de las viviendas de forma significativa (del 50%-70% hasta el actual 3,5% como promedio nacional), estas acciones se han visto relegadas durante más de dos años por falta de recursos económicos. Aunque el MSyD ha incrementado el presupuesto al Programa, éste es insuficiente para abarcar todas las actividades del mismo, pero nos permite encarar aspectos que estaban siendo desatendidos como son la compra de insecticida para mantener el control vectorial. Una de las áreas que más preocupa es la falta de respuesta a las necesidades de la población que se ve desprotegida en su salud al no poder acceder al diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado con los únicos medicamentos disponibles en el mundo.

Se ha hecho un esfuerzo para socializar el problema de Chagas en los centros y establecimientos de primer nivel de atención primaria, a los cuales se ha involucrado para que sean corresponsables de la atención del paciente chagásico. Este esfuerzo ha tardado varios años en ser asimilado por los médicos generales y el personal de salud de primer nivel, pero actualmente hay muchos equipos que tienen el equipamiento necesario para realizar el diagnóstico con la implementación de dos pruebas como el Elisa y HAI. El gran problema ahora es que los pacientes diagnosticados ven truncado su derecho a recibir el tratamiento antiparasitario. Recientemente, el Ministerio por medio del Programa invierte un presupuesto para la compra de BENZNIDAZOL en una cantidad de 920.000 comprimidos de los que sólo se ha recibido hasta el día de hoy 100.000 comprimidos, que cubren una demanda para 4.000-5.000 pacientes, que representan el 1% de de todos los afectados por la enfermedad de Chagas en Bolivia. Bolivia tiene una población de 10.000.000 de habitantes, de los cuales alrededor de un 10% estarían cursando con la enfermedad de Chagas lo que representa 1 millón de pacientes. Se considera que podrían requerir tratamiento un 30%-40% de pacientes y con nuestro requerimiento de medicamento solo llegamos a cubrir en el mejor de los casos al 1% de todo la población necesitada, que merece, por derecho ser atendido.

Además, calculamos que alrededor de 40.000 pacientes cursan con patología cardíaca grave, y requerirán de tratamiento no etiológico como la implantación de marcapasos. Si se toma en cuenta que en Bolivia se estima que se accede a

ese tratamiento un número aproximado de 100 a 150 personas entre beneficiarios de donaciones y particulares, al resto, solo les queda engrosar el número de pacientes que se suman a la alta tasa de mortalidad por causa cardio-circulatoria que es la tercera causa de muerte en Bolivia, o sumar a los pacientes con discapacidad por causa del mal de chagas.

Si se enfoca la problemática desde el punto de vista de costos para el paciente o para el estado sólo mencionar que a través de la medicina privada, la implantación de un marcapasos superan los 10.000 U\$A y a través del sistema nacional de salud representa unos 7.500 U\$A (sólo en referencia al costo del equipo a implantar, sin contar la medicación que debe recibir por el resto de su vida el paciente).

Los costos determinados por la enfermedad de Chagas son muy variables dependiendo de las atenciones que se deben de prestar, lo que hace difícil establecer los costos indirectos. En un estudio de investigación de Años de vida por discapacidad del año 1991-1992 se menciona que los costos indirectos incluyendo la morbilidad, pérdida de producción, mortalidad y el valor de los años potenciales de vida perdidos sumarían unos US\$ 101.329.492 y sumados a costos directos e indirectos sumarían más de 123 millones de dólares; que es una cifra mayor que el presupuesto anual de todo el ministerio de salud para las indicadas gestiones. Como la mayoría de pacientes chagásicos son personas de bajos recursos económicos, los costos deben ser atendidos mayoritariamente por el estado.

Este alto costo debe ser cubierto por el estado y la familia, pero podría disminuir si se dispusiera del tratamiento etiológico apropiado y se tratase efectivamente a los pacientes de forma precoz.

A través de varias instituciones se nos presentan herramientas innovadoras para proceder a realizar el cálculo y acceso al Benznidazol como la llamada Guía de Compras, y la Estimación de Demanda del Benznidazol presentada por OPS-MSF y DNDi, para colaborar con LAFEPE, herramienta que permite hacer el cálculo o estimación de cantidad demandada y así buscar una estrategia exitosa y racional de planificación del tratamiento en el país.

Bolivia cuenta dentro del Ministerio de Salud con un programa que está siendo implementado en muchos de los establecimientos de salud para un manejo adecuado del medicamento y otros insumos. El Sistema de Administración Logística de Medicamentos e Insumos (SALMI) es un programa de software, diseñado para el manejo administrativo de la Farmacia Institucional Municipal (FIM).

Este sistema se constituye en una herramienta de apoyo para el manejo eficiente y ágil de la normativa del Sistema Nacional Único de Suministros (SNUS) a objeto de facilitar al personal el registro de datos y generación de reportes de manera oportuna.

SALMI se destaca por su capacidad de generar información y está orientado a fortalecer la selección adecuada, elaborar programaciones en base a información confiable, organiza y facilita los procesos de adquisición, contribuye al almacenamiento adecuado, genera información para la distribución eficiente y provee los instrumentos de control e información que permite a las FIM contar con el medicamento

Tabla 1. Funciones del sistema SALMI. El Sistema SALMI brinda ayuda en todas las funciones y procedimientos del ciclo logístico del SNUS*

Las funciones del Sistema SALMI son las siguientes:	
Selección	El Sistema SALMI permite realizar la lista de selección de medicamentos e insumos en base a la Lista de Medicamentos Esenciales y la Lista de insumos Esenciales, según su perfil epidemiológico.
Programación	El Sistema SALMI permite realizar la programación de medicamentos e insumos para el periodo de un año, basándose en el consumo histórico considerando el tipo de información disponible que se va registrando en el sistema.
Adquisición	El Sistema SALMI permite establecer especificaciones técnicas y cantidades de medicamentos e insumos requeridos para cubrir la demanda del establecimiento de salud para todas las fuentes de financiamiento.
Almacenamiento	El Sistema SALMI permite realizar procesos de recepción y remisión inventarios físicos, ajustes positivos y ajustes negativos, para todas las fuentes de financiamiento de los medicamentos e insumos.
Distribución	El Sistema SALMI permite realizar procesos de distribución interna de medicamentos e insumos de la Farmacia Institucional Municipal (FIM) a botiquines de emergencia o stock de planta.
Uso Racional	El Sistema SALMI permite controlar el cumplimiento de las buenas prácticas de prescripción, suministrar oportunamente medicamentos e insumos a los usuarios del establecimiento de salud, utilizando las buenas prácticas de dispensación.
SIAL	El sistema SALMI permite generar los formularios de consumo, existencias, movimiento y requerimientos, establecidos en el marco del Sistema de Información para la Administración Logística (SIAL). Elaborar los correspondientes informes administrativo-financieros de la Farmacia institucional municipal FIM para enviarlos oportunamente a su inmediato superior. Remitir los formularios SNUS 03 y SNUS 04 de la FIM del establecimiento de salud por medio magnético y/o documento impreso a su FIM de referencia.
Administración	El Sistema SALMI cuenta con una pantalla de administración que permite registrar los datos del centro de salud, múltiples usuarios, niveles máximos y mínimos, medicamentos e insumos no esenciales, programas de salud, etc. El sistema SALMI contiene herramientas de seguridad de la información, métodos para exportar información, procesos de actualización e información de referencia. Es un sistema que apoya de gran manera el vínculo entre la atención con calidad, disposición y uso eficiente del medicamento como es el Benzimidazol, para evitar un sobre stock y/o pérdidas del medicamento, tomando en cuenta la incorporación del diagnóstico y tratamiento a nivel de atención primaria.

**El Sistema SALMI está diseñado exclusivamente para el manejo de las FIM de los establecimientos de salud del sistema público. El entorno gráfico del Sistema SALMI está diseñado para personal con perfil básico, es muy amigable, de fácil manejo y entendimiento en la normativa del Sistema Nacional Único de suministro SNUS.*

disponible para el uso de la población que acude a los servicios públicos de salud. En la Tabla 1 se indican las principales funciones del sistema SALMI.

Sin duda alguna que es de nuestro interés, como país demandante del medicamento, tener una estrategia para una mejor planificación y uso racional del medicamento, pero la pregunta es para qué planificar por un medicamento que no existe en el mercado y no está disponible para quienes realmente lo precisan.

Años de capacitación y formación a personal, motivar al mismo, comprometer con una patología tan complicada en su curso, desestigmatizar la patología, antes propiedad de los

especialistas con todo lo invertido ahora de compromiso de los médicos generales y del personal de apoyo como enfermeras y auxiliares de enfermería que son quienes están en contacto directo con nuestros pacientes, todos esos años invertidos se ven en franco retroceso por la falta de disponibilidad del medicamento en los centros de atención primaria.

Concluimos mencionando lo ya conocido por todos quienes están involucrados en la problemática de Chagas. Esta enfermedad es un problema de salud en el contexto no sólo latinoamericano, sino que, fruto de las migraciones, está considerado como un problema de salud pública mundial, con millones de afectados, con altos costos y muy significativos para países en los que los

recursos son escasos para atender la salud de sus pobladores. Un costo social representado por millones de muertes anuales prevenibles, con acciones muy importantes desarrolladas en el control vectorial, con nuevos frentes de batalla para la atención del paciente chagásico, buscando que investigadores, países y todos los comprometidos con esta causa internacional contribuyan a desarrollar alternativas al diagnóstico y acceso al tratamiento gratuito para hacer que los pacientes afectados por esta enfermedad olvidada y silenciosa puedan vislumbrar un futuro más promisorio para ellos, sus familiares y su entorno social.

Availability of benznidazol pediatric dosage form

I. Ribeiro, G. Costa Chaves

Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). Rio de Janeiro (Brasil)

Corresponding: Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). Rio de Janeiro (Brasil). DNDi América Latina. Rua Santa Heloísa 05. CEP: 22460-080 - Jardim Botânico. Rio de Janeiro - Brasil. E-mail: iribeiro@dndi.org

Congenital Chagas disease remains an important global public health challenge. Despite existing evidence that parasitological response is possible in 60-85% of the patients in acute phase and > 90% in children from congenital infection in the first year¹⁻³, until recently the two medicines for the etiological treatment -benznidazol and nifurtimox- were only available in the adult dosage form. In 2008, DNDi and LAFEPE (Brazilian public manufacturer) established a partnership to fill the health need for the development of benznidazol pediatric dosage form (BZD-P) for use in children <2 years old. In December 2011, the registration for the 12,5mg dosage form was granted by ANVISA (Brazilian DRA) and also for the first time, the pediatric indication undergoes registration (after years of off-label use). Once a

medicine for a neglected disease is developed and delivered, the challenge is related to ensure access to patients in need.

Commercial batches of BZD-P are planned for release in March 2012 and will be made available at cost. As short term strategy for availability, national programs would be able to procure BZD-P through the PAHO strategic fund, since ANVISA is certified by PAHO as Regulatory Authority of Reference in the area of medicines and LAFEPE has undergone PAHO pre-qualification. The following strategies are being pursued as medium term: a) development of a risk management plan (deployment of Information Education Communication toolbox for rational medicine use; finalization of efficacy, safety and population pharmacokinetics study; and implementation of a prospective study in sentinels centers of effectiveness, safety and tolerability of BZD-P in conditions of use); b) registration plan in priority countries; c) proposal for inclusion in countries' Essential Medicines List and national treatment guidelines; d) an operational training on demand forecasting segmented by age.

DNDi and LAFEPE will collaborate with partners to facilitate the adoption of BZD-P in key endemic countries. As stated by Cecilia Centurión, from a network active in Argentina and Mexico that deals with Chagas: "We hope that a BZD-P may meet the demand for treatment by health care providers. It is necessary that lack of formulation no longer be an excuse not to indicate treatment".

Key words: Congenital Chagas disease. Benznidazol pediatric. Access strategy.

Bibliography

1. Riera C, Guarro A, El Kassab H, Jorba JM, Castro M, Angrill R, Gallego M, Fisa R, Martín C, Lobato A and Portus M.- Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Europe (Spain): A case report - *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 75(6), 2006, pp. 1078-1081.
2. Wegner DH, Rohwedder RW. The effect of nifurtimox in acute Chagas' infection. *Arzneimittelforschung*. 1972;22(9):1624-1635.
3. Altcheh J, Biancardi M, Lapena A, Ballering G, Freilij H. Congenital Chagas disease: experience in the Hospital de Niños, Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina [in Spanish]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005; 38(suppl 2):41-45.

Comunicaciones póster

Caracterización de la afectación digestiva de pacientes con enfermedad de Chagas crónica en Cochabamba (Bolivia)

J. Pinto¹, M.J. Pinazo^{1,2}, J. Saravia³, I. Gainsbörg³, H. Magne¹,
M. Cuatrecasas², D. Lozano¹, J. Gascón^{1,2}, F. Torrico¹

¹Plataforma de atención integral a pacientes adultos con enfermedad de Chagas. Cochabamba. Bolivia. ²Sección Medicina Tropical. Centro de Salud Internacional. Barcelona. España. ³Instituto de gastroenterología boliviano-japonés, Cochabamba. Bolivia
Correspondencia: María Jesús Pinazo. E-mail: mariajesus.pinazo@cresib.cat

Introducción

Las manifestaciones digestivas son la segunda causa más frecuente de complicaciones en pacientes con enfermedad de Chagas crónica, y aunque su mortalidad es baja, pueden asociarse a una elevada morbilidad. En el departamento de Cochabamba (Bolivia) existen 372.384 personas adultas con infección por *T. cruzi*, de los cuales se estima que un 10% presentarían afectación del aparato digestivo¹. Los síntomas asociados a la afectación digestiva de *T. cruzi* son inespecíficos, y pueden existir otros factores en estos pacientes que justifiquen la sintomatología (infecciones gastrointestinales, cambios dietéticos, ingesta crónica de coca y megacolon de altura entre otros), y que actúen como factores de confusión. Por todo este contexto, se plantearon los siguientes objetivos de estudio: a) determinar la prevalencia de la afectación digestiva en pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica que acuden al centro de la Plataforma Chagas en Cercado (CP Chagas), Cochabamba; b) describir el tipo de afectación que presentan; c) determinar la prevalencia de infección por *H. pylori*.

Material y métodos

Estudio prospectivo observacional. Se ofreció participación en el estudio a todos los pacientes que acudieron al CP Chagas que presentaron serología para *T. cruzi* positiva por dos técnicas serológicas diferentes (Grupo 1, n=85), y a aquellos con serología para *T. cruzi* negativa, pero que presentaban sintomatología digestiva compatible con la descrita en pacientes con enfermedad de Chagas (Grupo 2, n=15). La participación de todos ellos fue voluntaria y a todos se les pidió la firma del consentimiento informado. Se hizo un interrogatorio a todos los participantes, en el que se incluían antecedentes epidemiológicos y patológicos, y anamnesis dirigida a síntomas asociados con afectación del tracto digestivo. A todos se les realizaron las pruebas radiológicas diagnósticas de enfermedad de Chagas^{2,3} y fibrogastroscofia (FGS) con biopsia.

Resultados

Durante los 24 meses de estudio se incluyeron 100 pacientes: 85 en el Grupo 1 (G1), 79 mujeres; 15 en el Grupo 2 (G2), 11 mujeres. La prevalencia de afectación digestiva, según criterios de Ximenes y Rezende^{2,3}, fue del 68% (58 pacientes) en el G1. En el G2, 7 pacientes (46%) presentaron alteraciones similares a las que definen afectación digestiva en pacientes con *T. cruzi*. En cuanto a la caracterización de esofagopatía, 14 pacientes presentaron disfagia (12 G1 y 2 G2). En el G1 se detectaron 5 pacientes con criterios de esofagopatía chagásica por TEGD (3 grado I, 1 grado III y 1 grado IV), de los cuales solo presentó disfagia el paciente con esofagopatía grado IV. Un paciente del G2 presentó alteraciones en TEGD compatibles con esofagopatía grado I, y presentaba disfagia. Presentaron reflujo 4 pacientes del G1, y ninguno del G2. En 19 pacientes del G1 y en 5 de G2 se diagnosticó esofagitis por FGS. En todos los pacientes (G1+G2) se detectaron alteraciones compatibles con gastritis en alguno de los segmentos gástricos. Presentaron infección por *H. pylori* 55 (prevalencia del 65%) del G1 y 7 del G2 (47%). Se detectó estreñimiento en 45 pacientes del G1 y 11 del G2. Se diagnosticó megacolon por enema opaco en 57 pacientes de G1 (67%), 27 de los cuales con estreñimiento; y en 7 de G2 (46%), 4 de los cuales presentaron estreñimiento.

Conclusiones

La prevalencia de afectación digestiva en pacientes con infección por *T. cruzi* en Cochabamba (Bolivia) es superior a la esperada según lo descrito en la literatura. La presencia de patología concomitante con síntomas similares a los atribuidos a *T. cruzi* es muy elevada. La presentación de síntomas considerados como característicos de la enfermedad de Chagas (estreñimiento y disfagia) en estos pacientes es frecuente, incluso en aquellos en los que no se evidenció patología por exploraciones complementarias.

Palabras clave: Chagas. Megaesófago. Megacolon. *Helicobacter pylori*.

Key words: Chagas. Megaesophagus. Megacolon. *Helicobacter pylori*.

Bibliografía

1. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:92-100.
2. Rezende JM, Lauer KM, Oliveira AR. Aspectos clínicos e radiológicos da apertose do esôfago. *Rev Bras Gastroenterol.* 1960;12:247.
3. Ximenes CA, Rezende JM, Moreira H, Vaz MG. Técnica simplificada para o diagnóstico radiológico do Megacolon chagásico. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1984;17:23.

Screening for Chagas disease in Switzerland: 'one size fits all'?

C. Demaurex, B. Genton, P. Bodenmann, V. D'Acremont

Department of Ambulatory care and community medicine.
University of Lausanne. Switzerland.

Correspondence: E-mail: jramosrincon@yahoo.es

Objectives

To assess the feasibility and acceptance of a screening strategy for Chagas disease for the population living in Lausanne; to estimate the number needed to test according to demographic and clinical characteristics.

Methods

In a first phase, patients attending a public outpatient clinic and a low-level health facility for vulnerable patients in Lausanne were systematically proposed to be screened for Chagas disease using a rapid diagnostic test (RDT) if they or if their mother were of Latino-American origin. In the blood donation center, persons were tested by serology if they fulfilled the criteria mentioned above or if they had travelled for one year or more to Latin-America. Age, sex, country of origin or travel, screening criteria, symptoms/signs known to be predictive of symptomatic Chagas disease and test result were collected prospectively.

Results

396 persons (preliminary results) were proposed a test for Chagas disease: 34 (9%) at the outpatient clinic, 60 (15%) at the low-level health facility and 302 (76%) at the blood donation centre. In the 2 health facilities, 2/3 of the patients were females, while at the blood donation centre the number of women and men tested was similar. The mean age was 39 years. For the 94 patients tested at the health facilities and 302 persons tested at the blood donation centre, 97% and 35% were born in Latin America, 2% and 21% had a Latino-American mother and 0% and 41% had only travelled (for a mean of 4 years) to Latin America respectively. The 5 most frequent countries of origin or travel were: Brazil (24%), Ecuador (12%), Chile (11%), Colombia (9%), Peru (9%) and Mexico (5%). None except two had symptoms or signs predictive of symptomatic Chagas disease.

Regarding the test results: 0.8% of the persons refused to be tested (because they considered themselves as not coming from an endemic region), 0.5% had a test performed but the result was missing, 98% were negative and 0.3% was positive. The only patient with a positive test was a woman originating from Bolivia who attended the outpatient clinic in emergency because of cervical pain. When asking her specifically about the 9 clinical predictors, she revealed that she was suffering of dysphagia for some weeks.

Conclusions

The first phase of the screening strategy for Chagas disease deployed in Lausanne was found to be feasible and very well accepted. However, only one among almost 400 persons tested was positive, one of the reasons being that only 4% were coming from Bolivia, by far the most affected country. To increase the positivity rate, we plan to approach actively Latino-Americans, in particular Bolivians, in the community outside medical centres.

Experiencia del tratamiento antiparasitario en una cohorte multicéntrica de pacientes con enfermedad Chagas en Alicante

JM. Ramos^{1,2}, D. Torrús², C. Amador³, F. Jover⁴, F. Pérez-Chacon^{2,4}, Y. Ponce¹, FJ. Arjona³, E. Caro², C. Martínez-Peinado³, I. Gallegos¹, JM. Cuadrado⁴, A. Tello², F. Gutiérrez¹

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante, España. ²Consulta de Enfermedades Importadas y Parasitología Clínica. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, España. ³Servicio de Medicina Interna. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa, Alicante, España. ⁴Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Universitario de San Juan. Alicante, España. Correspondencia: José M. Ramos. Servicio de Medicina Interna Hospital General Universitario de Alicante. Avda. Pintor Baeza, 12. 03010 Alicante. España. E-mail: jramosrincon@yahoo.es

Introducción

La enfermedad de Chagas importada es una realidad en el estado Español. Se dispone de la experiencia en el seguimiento de pacientes con enfermedad de Chagas de diferentes centros especializados en Medicina Tropical y Salud Internacional¹⁻³. La provincia de Alicante tiene una población de 1,8 millones y dispone de 10 centros hospitalarios públicos donde son atendidos los pacientes con enfermedad de Chagas. El objetivo de este trabajo es evaluar el tratamiento antiparasitario y la seguridad del mismo en una cohorte de pacientes con enfermedad de Chagas atendidos en cuatros centros hospitalarios de la provincia de Alicante.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con enfermedad de Chagas que acudieron a cuatro centros hospitalarios de la provincia de Alicante desde enero del 2002 hasta mayo del 2011. Los pacientes fueron diagnosticados por la presencia de anticuerpos frente a *T. cruzi* mediante dos tests serológicos. A todos los pacientes que iniciaron tratamiento se les realizó la detección de DNA frente *Trypanosoma cruzi* mediante la PCR-in house utilizando los oligonucleótidos 121-122 y Tcz1-Tczl2, en el Servicio de Parasitología del Centro Nacional de Microbiología.

Resultados

Se atendieron a 128 pacientes (mujer [63,3%] y hombre [37,7%]). La edad media fue de 35,9 años ($\pm 11,2$). La mayoría de los pacientes eran originarios de Bolivia (101 [78,9%]), seguido de Paraguay (11 [8,6%]) y Argentina (7 [5,5%]). La PCR frente *T. cruzi* se realizó en 100 (78,1%) pacientes, y fue positiva en 66 de ellos (66%). De los 128 pacientes, 75 (58,6%) empezaron tratamiento con benznidazol (5-7 mg/kg/día). De los 75 pacientes tratados, 35 (46%) presentaron efectos adversos durante el tratamiento, especialmente exantema cutáneo (33,5%), y en menor medida, síntomas gastro-intestinales (náuseas, vómitos

y/o epigastralgia) (5,3%), polineuropatía (4%) y hepatitis (2,7%). Estas reacciones adversas fueron motivo de la interrupción del tratamiento en 21 (28%) pacientes: 18 por exantema grave, 2 por neuropatía y 1 por hepatitis sin exantema. La PCR frente a *T. cruzi* se negativizó en todos los pacientes después de finalizar el tratamiento.

Conclusión

En áreas del estado Español donde la población está dispersa los estudios multicéntricos permiten adquirir una experiencia compartida como si fuera un centro de referencia. Los efectos adversos son frecuentes y han motivado la interrupción del tratamiento en uno de cada cuatro pacientes.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Tratamiento. Efectos adversos.

Key words: Chagas diseases. Treatment. Side effects.

Bibliografía

1. Muñoz J, Gómez i Prat J, Gállego M, *et al.* Clinical profile of *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic setting: immigration and Chagas disease in Barcelona (Spain). *Acta Trop* 2009;111:51-5.
2. Murcia L, Carrilero B, Muñoz MJ, Iborra MA, Segovia M. Usefulness of PCR for monitoring benznidazole response in patients with chronic Chagas' disease: a prospective study in a non-disease-endemic country. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1759-64.
3. Pérez-Ayala A, Pérez-Molina JA, Norman F, *et al.* Chagas disease in Latin American migrants: a Spanish challenge. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1108-13.

Diagnóstico de la enfermedad de Chagas, en niños y adolescentes latinoamericanos residentes en Valencia

MC. Parada¹, M. García², MT. Fraile², E. Montesino², J. Rivero¹, R. Borrás³, H. Freilij⁴

¹Asapechavae Valencia España. ²Hospital General Universitario de Valencia. ³Hospital Clínico Universitario de Valencia. ⁴Hospital de niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina. Correspondencia: crisparada@hotmail.com

Introducción y objetivos

Los constantes flujos migratorios desde América Latina (zona endémica para el Mal de Chagas), hacia países no endémicos, han hecho posible la aparición de casos positivos de la infección en nuestro medio. En la Comunidad Valenciana viven actualmente una gran cantidad de mujeres en edad fértil con elevada prevalencia de la enfermedad, que pueden generar casos de Chagas congénito. Igualmente niños y adolescentes procedentes de países endémicos pueden estar infectados con el sin tener conocimiento de ello.

Es por ello que además de realizar el protocolo de actuación vigente en la Comunitat Valenciana (mujeres latinoamericanas embarazadas seropositivas y a sus recién nacidos), hemos rea-

lizado un estudio en niños y adolescentes menores de 18 años, nacidos en Latinoamérica o que hubieran nacido en España de madre originaria de zona endémica y que residen en nuestra área de influencia.

Métodos

A los niños y adolescentes incluidos en el estudio y previo consentimiento informado de padres o tutores, se les ha realizado una encuesta epidemiológica y pruebas serológicas para la detección de anticuerpos anti-*T.cruzi*. Utilizamos tres técnicas: IC Monlab Test para anticuerpo IgG (Pascual y Furio) y ELISA, Chagatest (Wiener laboratorios S.A.I.C), para el cribado; e IFI IgG e IgM, Inmunofluor CHAGAS (Biocientífica S.A), como prueba confirmatoria. Las que resultan positivas, se remiten al Servicio de Medicina Interna, Unidad de Infecciosos, y/o Servicio de Pediatría, donde se hace una evaluación clínica y se les ofrece tratamiento con Benznidazol, 5 a 7 mg/kg, por 60 días, bajo control médico permanente.

Resultados (Tabla 1)

Dos niños cuyos padres firmaron el consentimiento informado han cambiado de residencia, por lo que no se les ha podido realizar las pruebas.

Doce casos fueron positivos. Procedencia: 3 niños nacidos en Bolivia, 1 Argentina, 1 Paraguay, 1 Nicaragua, 6 en España (3 madres bolivianas, 2 argentinas y una paraguaya).

Tratamiento: 3 niños han negativizado, 4 están en tratamiento, uno tuvo reacción adversa grave al Benznidazol y ha tenido que utilizarse Nifurtimox.

Conclusiones

- El Chagas es una nueva patología pediátrica importada, que afecta a niños procedentes de países endémicos, o niños nacidos en España de madres latinoamericanas.
- Dados los excelentes resultados del tratamiento en la edad pediátrica, hay que ofrecer tratamiento parasitario a todos los niños infectados.

Palabra clave: Chagas. Niños. Adolescentes.

Key words: Chagas. Children. Adolescents.

Estudio financiado por la Fundación Mundo Sano, con la colaboración de la Asociación de Afectados por la enfermedad de Chagas, Voluntario, Familiares y Amigos, (ASAPECHAVAE-Valencia, España).

Seronegative conversion after benznidazole incomplete treatment in chronic Chagas disease

MG. Álvarez, C. Vigliano, B. Lococo, M. Petti, G. Bertocchi, R. Viotti

Sección Chagas. Servicio de Cardiología. Hospital Eva Perón. San Martín. Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: liech@bizarnet.com.ar

Summary

Beyond the effectiveness, in around 20% of adult subjects, benznidazole administration for chronic Chagas disease should be discontinued. A cohort of adult patients with three positive tests for *T. cruzi*-infection and a serological monitoring following incomplete treatment with benznidazole was designed. Eighty one patients, with median age of 40 years, and a median serological follow-up of 9 years were analyzed. Twenty percent (16/81) of adult patients, who received incomplete treatment with benznidazole for a median of 10 days, met the criteria of cure. Incomplete treatment with benznidazole due to side effects was accompanied by seronegative conversion of 20% of adult patients, showing that the optimal schedule of benznidazole administration should be still determined.

Key words: Benznidazol. Chagas disease. Etiological treatment. American trypanosomiasis. Side effects. Seronegative conversion.

Enfermedad de Chagas: una nueva enfermedad en Hospitalet de Llobregat: Barcelona

MC. Cortés-Lletget¹, ML. Villegas¹, E. León¹, G. Calvo¹, F. Rubio², C. Alonso-Tarrés³

¹Medicina Interna. Hospital General de L'Hospitalet de Llobregat. Hospitalet de Llobregat. Barcelona. ²Medicina Interna. Hospital Moisès Broggi. San Joan Despí. Barcelona. ³Laboratorio de Microbiología. Consorci de Laboratoris Intercomarcal. Hospital General de L'Hospitalet. Hospitalet de Llobregat. Barcelona
Correspondencia: E-mail: 2606cris@gmail.com

Introducción / objetivos

Describir las características de los pacientes con Enfermedad de Chagas visitados en nuestro hospital entre marzo de 2004 y enero 2011.

Tabla 1. María Cristina Parada, *et al.*

Encuestas realizadas	Consentimientos firmados	Consentimientos denegados	Análisis realizados	Pruebas positivas	%
292	284	8	282	12	4,3

Métodos

Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes con enfermedad de Chagas. Se analizaron datos epidemiológicos, manifestaciones clínicas, resultados electrocardiográficos y ecocardiográficos así como resultados radiológicos digestivos. Se analizó la proporción entre visitas programadas y realizadas.

Resultados

111 pacientes fueron remitidos a nuestro hospital con la sospecha/diagnóstico de enfermedad de Chagas, 89 acudieron a la visita. Se confirmó el diagnóstico en el 80%. 72% mujeres (16 embarazadas). Edad media: 37 años (24-61). Todos los pacientes, excepto 3 eran de Bolivia y llegaron a España entre 2003-2007. El 86% desconocían el diagnóstico a su llegada a España aunque el 39% referían antecedentes familiares de la enfermedad.

Se registró sintomatología en el 45%: 16 estreñimiento (18%), 9 disnea (10%), 5 dolor torácico atípico (6%), 5 palpitaciones (6%) y 4 lipotimia (4%). 55 % no referían ningún síntoma.

La exploración física mostró: 9 pacientes con soplo sistólico (10%), 6 con bradicardia o extrasistolia (7%), 2 signos de insuficiencia cardíaca (2%).

Se realizó electrocardiograma en 65 (73%). 18 Pacientes (28%) presentaron alteraciones en ECG (7 más de una alteración): Trastornos de la conducción (1 Bloqueo completo A-V, 1 bloqueo Aurículoventricular 1er grado, 1 acortamientos de PR, 5 bloqueos/hemibloqueos de rama); trastornos del ritmo (3 bradicardias, 3 extrasistolia ventriculares aisladas); trastornos de la repolarización (3 rectificación/desnivel ST); presencia de onda Q sin evidencia de Infarto (3 en cara diafragmática); hipertrofia ventricular Izquierda: 5 pacientes.

El ecocardiograma transtorácico mostró alteraciones en 8 de los 48 realizados: en 4 miocardiopatía dilatada, en 3 dilatación aurícula izquierda más insuficiencia tricuspídea, en 1 aneurisma inter-auricular, 2 pacientes con miocardiopatía dilatada presentaban además hipoquinesia ventricular izquierda.

Tres de los 7 estudios digestivos baritados realizados mostraron megacolon.

Los pacientes acudieron a la visita una vez por cada dos visitas programadas.

Conclusiones

- La Enfermedad de Chagas es una nueva patología en nuestro centro. Mayor número de mujeres (72%) y pacientes jóvenes (edad media 37 años).
- La mayoría de los pacientes eran de Bolivia y llegaron a España entre 2003-2008.
- A pesar de que el 39% de los pacientes visitados refería antecedentes familiares de Enfermedad de Chagas, el 86% desconocía su propia situación clínica a su llegada a España.
- El 65% no presentaba ninguna sintomatología. Los síntomas más frecuentes referidos fueron estreñimiento y disnea.

- Los signos más frecuentes encontrados en la exploración clínica fueron bradicardia y soplos sistólicos. Dos pacientes presentaban signos de insuficiencia cardíaca.
- Existieron anomalías en el 28% de los electrocardiogramas realizados. La ecocardiografía transtorácica confirmó la presencia de cardiopatía estructural en 9 pacientes.
- Dificultades en este colectivo de pacientes para acudir a las visitas médicas programadas.

Palabras clave: Chagas. Bolivia. Epidemiología.

Key words: Chagas. Bolivia. Epidemiology.

Dos casos de coinfección de HIV y *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas) en Argentina

G. Dolcini¹, P. Ercoli¹, G. Andreani¹, M. Agosti², M. Rimoldi³, S. González Ayala², L. Martínez Peralta¹

¹Centro Nacional de Referencia de SIDA y Departamento de Microbiología. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. Buenos Aires, Argentina. ²Hospital de niños Sor María Ludovica. La Plata, Argentina. ³Centro de Referencia de Laboratorio para SIDA. Provincia de Buenos Aires. La Plata, Argentina
Correspondencia: pabloercoli@gmail.com

Introducción

En Argentina, la migración de la población desde las provincias endémicas a las áreas urbanas ha incrementado la posibilidad de coinfección con HIV y *T. cruzi*. El objetivo de este trabajo es describir dos casos letales de transmisión madre a hijo (TMAH) de HIV y *T. cruzi* en la provincia de Buenos Aires, Argentina.

Métodos

Se analizaron retrospectivamente las Historias Clínicas de dos pacientes coinfectados con HIV y *T. cruzi*.

Resultados

Caso 1. Niño de 1 mes de edad que fue admitido en el Hospital Central de La Plata con dificultad respiratoria y diarrea. A los seis meses fue dado de alta pero a los 22 meses presentó cuadro de sepsis y muerte. Ambos padres estaban infectados con HIV pero la madre no fue tratada durante el embarazo. El niño fue tratado con ZDV y a los dos meses con HAART y Benznidazol.

Caso 2. Niño de 20 días de vida, ingresado en un Hospital Provincial con neumonía, muguet y anemia derivado a un Hospital de Niños. Luego de 39 días de internación en UCI falleció por sepsis a *K. pneumoniae*. Su madre recibió ZDV tarde en el embarazo. El niño recibió ZDV durante las primeras 6 semanas y luego se trató con HAART que se interrumpió a los 3 meses de vida por fallo orgánico grave.

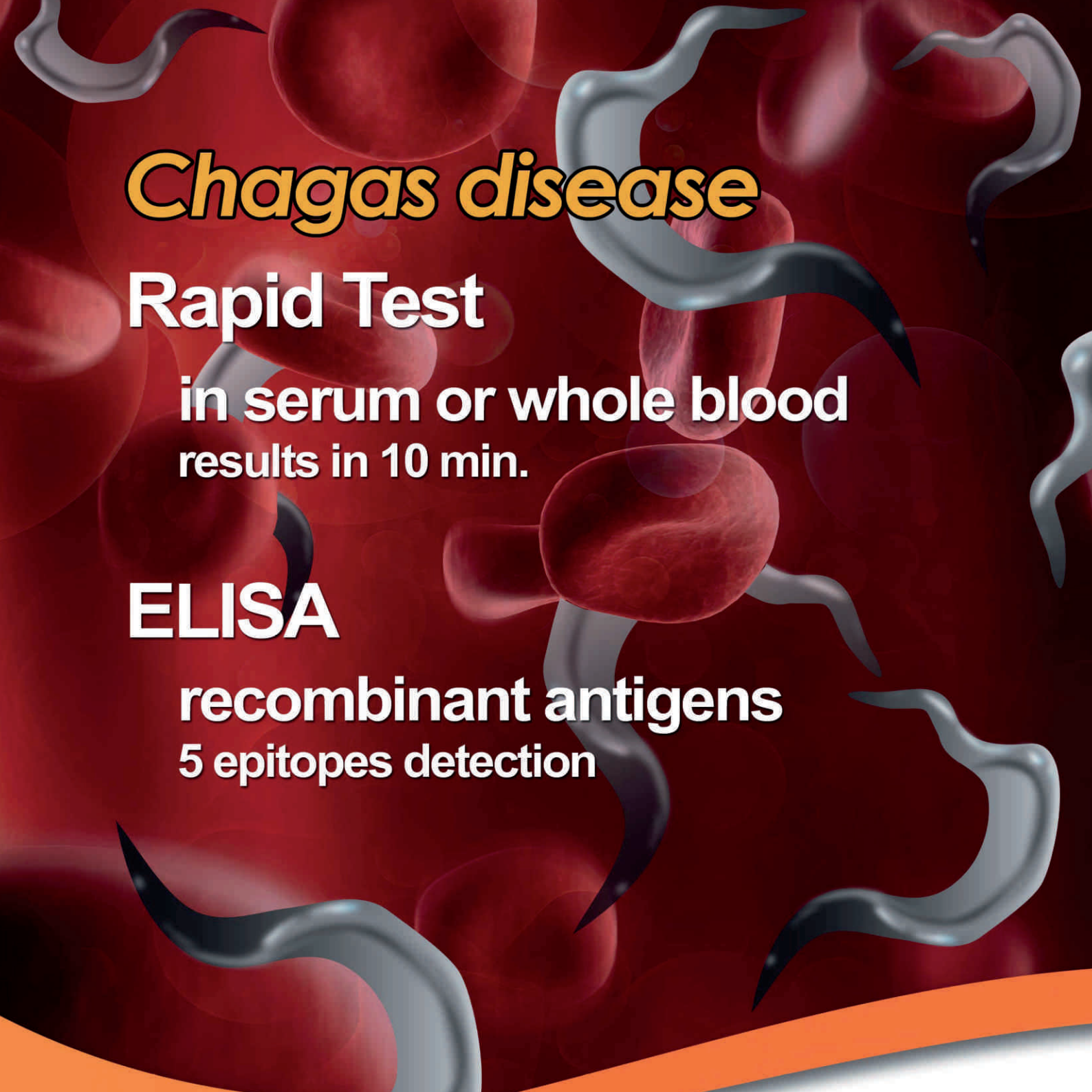
Conclusión

Un acceso universal de la comunidad al Sistema de Salud Público es uno de los más importantes desafíos de las políticas en salud. En estos dos casos, se muestra que a pesar de un correcto diagnóstico y tratamiento de las infecciones por HIV y *T. cruzi*, ambos presentaron mala evolución conduciendo a la muerte. La coinfección podría tener peores resultados y el

tratamiento llegó tarde. La prevención es la manera más importante de controlar ambas infecciones y los esfuerzos en salud pública deben concentrarse ahí, particularmente en los grupos socialmente marginados.

Palabras clave: Coinfección. HIV. Enfermedad de Chagas.

Key words: Coinfection. HIV. Chagas disease.



Chagas disease

Rapid Test

**in serum or whole blood
results in 10 min.**

ELISA

**recombinant antigens
5 epitopes detection**

ABARAX

Benznidazol 50 y 100 mg

Ciencia al
alcance de todos



El **benznidazol** es un antiparasitario con actividad específica contra el *Tripanosoma cruzi*, parásito que causa la Enfermedad de Chagas.

Tiene **efecto inhibitorio** en la síntesis de proteínas y en la síntesis del ARN en células del parásito.

Se presenta en comprimidos **biranurados** de 50 mg y 100 mg de **rápida disolución** para su mejor administración y dosificación.

Consulte a su médico



Laboratorio
ELEA

Para mayor información: **Laboratorio Elea** (Dirección Médica)
Tel: 4379-4300 - 0800-333-ELEA (3532)
Visite nuestra página web: www.elea.com