



REVISTA ARGENTINA DE MICROBIOLOGÍA

www.elsevier.es/ram



EDITORIAL

Enfermedad de Chagas: globalización y nuevas esperanzas para su cura



Chagas disease: Globalization and new hope for its cure

María Laura Belaunzarán

Editor asociado, REVISTA ARGENTINA DE MICROBIOLOGÍA, Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPam, UBA-CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Disponible en Internet el 29 de mayo de 2015

Hace más de un siglo, el médico e investigador brasileño Carlos Justiniano Ribeiro das Chagas descubrió al agente causal de la enfermedad de Chagas, *Trypanosoma cruzi*. Sin embargo, este valioso descubrimiento, que en un principio cayó en el olvido, tomó su real dimensión varios años después gracias a las investigaciones realizadas por el médico argentino Salvador Mazza. A partir del hallazgo de *T. cruzi* en muestras de sangre, con lo que Mazza demostraba la existencia de enfermos de tripanosomiasis americana, se despertó el interés por este parásito y por la enfermedad que causaba en los distintos países de América⁷.

La principal vía de transmisión de este protozooario es la vectorial, a través de los insectos hematófagos conocidos vulgarmente como «vinchucas» o «barbeiros», pertenecientes a la subfamilia *Triatominae*. Existen otras vías de adquisición de la infección: transmisión congénita, transfusión de hemoderivados, trasplante de órganos, accidentes de laboratorio, además de la vía oral, por ingesta de alimentos contaminados con los parásitos⁵. Esta última vía, de baja incidencia, ha cobrado relevancia en estos últimos años debido a la alta mortalidad asociada a brotes esporádicos sucedidos en Brasil, Colombia y Venezuela⁸. La enfermedad de Chagas es endémica en países de Centro y Sudamérica. Si bien se realizan programas de control vectorial de forma sostenida, junto con medidas de control en bancos de sangre y

maternidades, se estima que actualmente existen alrededor de 6 a 7 millones de personas infectadas¹¹.

El proceso de la globalización, término que se refiere a la interconexión económica, tecnológica, social y cultural entre individuos del mundo, no fue ajeno a la enfermedad de Chagas. Tradicionalmente se ha relacionado a esta parasitosis con los hábitos rurales y la pobreza; sin embargo, su expansión a nivel mundial en los últimos 30 años se debió fundamentalmente a una coyuntura histórica que favoreció el acceso a viajes internacionales y la expansión de mercados internacionales. Asimismo, se produjeron grandes oleadas migratorias de poblaciones latinoamericanas que, escapando de situaciones políticas o económicas desfavorables, o en búsqueda de nuevas oportunidades, se trasladaron hacia países del primer mundo. De esta manera tuvo lugar la migración de individuos infectados hacia áreas no endémicas³.

La enfermedad de Chagas difiere de otras enfermedades infecciosas en varios aspectos, pero cabe destacar que el contacto interhumano no es una vía de contagio. En relación con la transmisión por fuera de las áreas endémicas, aquellas vías de transmisión diferentes de la vectorial adquieren mayor importancia para la dispersión del parásito. Es importante mencionar que los individuos con enfermedad de Chagas crónica son frecuentemente asintomáticos, por lo que la infección por *T. cruzi* representa un riesgo silencioso que requiere su activa búsqueda para la prevención. Estos aspectos permitieron que la enfermedad

Correo electrónico: laubelaun@yahoo.com.ar

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2015.04.001>

0325-7541/© 2015 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

de Chagas, considerada una de las enfermedades tropicales desatendidas (*neglected tropical diseases*), sea hoy de relevancia para la salud pública en los países del primer mundo, lo que genera nuevas expectativas en el diagnóstico y tratamiento³.

Si bien se ha alcanzado un gran progreso en varios aspectos del conocimiento biológico de *T. cruzi* y de la fisiopatogenia de la enfermedad de Chagas, todavía se generan controversias respecto de los criterios de tratamiento, ya que los únicos fármacos actualmente disponibles para este fin son nifurtimox y benznidazol, descubiertos en 1965 y en 1971, respectivamente. Estos compuestos poseen una alta incidencia de efectos adversos, que pueden promover la interrupción temprana del tratamiento y que, sumados a la emergencia de cepas resistentes al benznidazol, demandan la necesidad de hallar nuevos fármacos⁴.

La enfermedad de Chagas evoluciona en 2 fases, una aguda y otra crónica, cada una de ellas con características clínicas y criterios diagnósticos y terapéuticos diferentes. La fase aguda es breve, generalmente asintomática, y de no ser tratada presenta una mortalidad comprendida entre el 2 y el 8%. Durante esta etapa, la carga parasitaria es alta y la infección puede evidenciarse por el diagnóstico directo en muestras de sangre (microscopía, reacción en cadena de la polimerasa). Posteriormente, el sistema inmunitario controla la infección y produce reducción de la carga parasitaria, para entrar en la etapa crónica. Esta etapa es inicialmente asintomática y se determina por métodos serológicos de diagnóstico, entre los más utilizados se cuentan el análisis de inmunoabsorción vinculado a enzimas (ELISA), la hemoaglutinación indirecta y la inmunofluorescencia indirecta. Durante esta etapa, el 20-30% de los individuos infectados desarrollarán sintomatología cardíaca o digestiva⁵.

Como consecuencia de diversos estudios clínicos y de acuerdo con la clasificación propuesta dentro del marco *Grading of Recommendations Assessment* (GRADE), el Ministerio de Salud Pública de la República Argentina recomienda el tratamiento antiparasitario contra la enfermedad de Chagas en los siguientes casos de infección: aguda, congénita, reactivación en pacientes inmunocomprometidos, fase crónica en niños y adolescentes menores de 19 años, donante vivo reactivo en trasplante de órganos (cuando este no es de urgencia) y accidente de laboratorio o quirúrgico con material contaminado con *T. cruzi*. Se sugiere, además, tratar a los pacientes mayores de 19 años y a los menores de 50 años en fase crónica sin patología demostrada y con hallazgos de cardiopatía incipiente. Es de vital importancia realizar la búsqueda del parásito en los grupos mencionados, ya que está fehacientemente comprobada la efectividad del tratamiento parasiticida en grupos etarios jóvenes, y cuanto menor es la edad del paciente que lo recibe, mayores son las probabilidades del éxito terapéutico⁵.

Por otra parte, el tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica comenzó a discutirse en los últimos 20 años, luego de que numerosas evidencias cuestionaran la hipótesis de la autoinmunidad, difundida en los años 80 y 90, como principal mecanismo de patogénesis. La falta de marcadores tempranos de curación también contribuyó a la controversia respecto del tratamiento específico durante la etapa crónica de la enfermedad, en la cual la terapéutica con fármacos parasiticidas no era recomendada; esto causó un impacto

negativo sobre la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos más efectivos. Los hallazgos científicos posteriores cuestionaron el protagonismo del parásito en la patogenia y lo involucraron como disparador y sostén de la reacción de «autoinmunidad», la que podría evitarse o prevenirse al limitar la infección mediante el tratamiento parasiticida en la etapa crónica de la enfermedad⁹.

Desde 1990, los compuestos triazólicos, inhibidores de la biosíntesis del ergosterol (esterol de las membranas celulares de hongos y protozoarios), han sido considerados promisorios para el tratamiento de la infección por *T. cruzi*, ya que este requiere de esteroides específicos para su sobrevivencia y proliferación. Estos compuestos, específicamente el posaconazol, mostraron cura parasitológica en modelos murinos de la enfermedad de Chagas aguda y crónica¹⁰. También se han evaluado otros compuestos, como naftoquinonas, diaminas, nitroimidazoles y sus derivados, y complejos de rutenio, los que presentaron alta citotoxicidad¹. En relación con potenciales blancos terapéuticos para el desarrollo de nuevos fármacos, se destacan la cruzipaina, cisteína proteasa principal, y la tripanotona reductasa, enzima detoxificante de radicales libres, los cuales participan en las principales vías metabólicas de *T. cruzi*¹.

Durante los últimos 10 años, se han producido cambios significativos que han impactado favorablemente en la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Se ha incrementado el número de investigadores interesados en esta temática a nivel global, los avances tecnológicos han permitido el análisis a gran escala de nuevos fármacos y se iniciaron los primeros ensayos clínicos de mayor envergadura de los últimos 40 años en pacientes que están cursando la etapa crónica asintomática de la enfermedad¹.

La *Drugs for Neglected Diseases initiative*, una organización dedicada a la investigación y el desarrollo de medicamentos contra enfermedades desatendidas, fue creada en 2003 y ha desarrollado un programa contra la enfermedad de Chagas. Este se ha centrado en la realización de ensayos clínicos donde se probaron fármacos antifúngicos utilizados para el tratamiento de infecciones micóticas, en terapias combinadas con los antiparasitarios convencionales¹. Esta organización promueve también el uso racional de los tratamientos existentes y estimula el desarrollo de nuevos medicamentos contra la enfermedad de Chagas¹. En 2010 se creó el consorcio para el descubrimiento de fármacos contra el Chagas (*Chagas Drug Discovery Consortium*), cuyo principal objetivo es la búsqueda y evaluación de nuevos fármacos. En este consorcio participan varios laboratorios y los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América (*National Institutes of Health*). La Unión Europea también patrocina nuevos consorcios que se crearon a fines de 2013 e inicios de 2014, cuyos objetivos son el hallazgo de nuevos fármacos para combatir las enfermedades desatendidas; entre ellas se incluye la enfermedad de Chagas. Por otra parte, en el ámbito privado, las compañías farmacéuticas también han renovado su interés en el tema¹.

Entre los ensayos clínicos efectuados en humanos para el estudio de nuevas drogas se destacan *Clinical trial for the treatment of chronic Chagas disease with posaconazole and benznidazole* (CHAGASAZOL) y E1224, estudios que evaluaron el posaconazol y el ravuconazol, respectivamente. Se

concluyó que estos azoles no son eficaces como monofármacos en el tratamiento de pacientes en fase crónica asintomática con respecto al benznidazol^{1,6}. Continúa en ejecución el ensayo *Study of oral posaconazole in the treatment of asymptomatic chronic Chagas disease* (STOP-CHAGAS), donde se analiza el efecto del posaconazol como monofármaco y del posaconazol en combinación con benznidazol¹. Los resultados finales de los ensayos clínicos *Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis* (BENEFIT) y TRAtamiento EN pacientes Adultos (TRAENA) prometen resolver las controversias generadas en relación con el tratamiento etiológico de la fase crónica asintomática. Estos hallazgos permitirán conocer si el tratamiento con benznidazol modifica la evolución natural de la enfermedad de Chagas crónica en pacientes adultos y, en consecuencia, la posibilidad de reducir la frecuencia de eventos cardiovasculares clínicos y la mortalidad. Por último, en 2011 se aprobó la formulación pediátrica de benznidazol, una nueva forma de dosificación de este antiparasitario que facilitará su administración en bebés y niños pequeños, y disminuirá la aparición de efectos secundarios indeseados².

La enfermedad de Chagas hoy forma parte de un mundo globalizado, donde día a día se presentan nuevas situaciones y escenarios, con claros y oscuros, y donde el esfuerzo conjunto de todos los actores involucrados brinda una luz de esperanza.

Bibliografía

1. Chatelain E. Chagas disease drug discovery: Toward a new era. *J Biomol Screen*. 2015;20:22–35.
2. Drugs for neglected disease initiative. Press releases. Aprobado el registro del nuevo tratamiento para niños con mal de Chagas [consultado 8 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.dndi.org/media-centre/press-releases/1017-benzped.html>
3. Klein N, Hurwitz I, Durvasula R. Globalization of Chagas disease: A growing concern in nonendemic countries. *Epidemiol Res Int*. 2012. Article ID 136793, doi:10.1155/2012/136793 [Online] [consultado 8 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/eri/2012/136793/>.
4. Lepesheva GI. Design or screening of drugs for the treatment of Chagas disease: What shows the most promise? *Expert Opin Drug Discov*. 2013;12:1479–89.
5. Ministerio de Salud de la Nación. Guías para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas) [consultado 8 Mar 2015]. Disponible en: http://www.msar.gov.ar/chagas/images/stories/Equipos/Guia.Nacional.Chagas-version_27092012.pdf
6. Molina I, Gómez Prat J, Salvador F, Trevino B, Sulleiro E, Serre N, Pou D, Roure S, Cabezas J, Valerio L, Blanco-Grau A, Sánchez-Montalvá A, Vidal X, Pahissa A. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2014;370:1899–908.
7. Storino R, Milei J. Introducción. Enfermedad de Chagas. En: Storino R, Milei J, editores. *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires: Mosby-Doyma; 1994. p. 1–7.
8. Toso A, Vial F, Galanti N. Transmisión de la enfermedad de Chagas por vía oral. *Rev Med Chile*. 2011;139:258–66.
9. Viotti R, Alarcón de Noya B, Araujo-Jorge T, Grijalva MJ, Guhl F, López MC, Ramsey JM, Ribeiro I, Schijman AG, Sosa-Estani S, Torrico F, Gascon J, Latin American Network for Chagas Disease, NHEPACHA. Towards a paradigm shift in the treatment of chronic Chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:635–9.
10. Urbina JA. Ergosterol biosynthesis and drug development for Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104:311–8.
11. World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis) Fact sheet N°340. 2015 [consultado 8 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>.