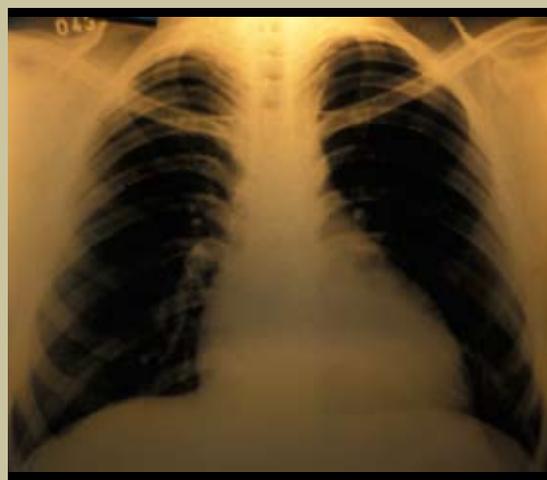


## Reporte sobre

# la enfermedad de Chagas



Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR), patrocinado por UNICEF/PNUD/Banco Mundial/OMS



17–20 de abril de 2005  
Actualizado  
en julio de 2007  
Buenos Aires, Argentina

[www.who.int/tdr](http://www.who.int/tdr)

TDR/SWG/09

# **Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas**

17 a 20 de abril de 2005

Buenos Aires, Argentina

TDR/GTC/09

**Copyright © World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2007**

All rights reserved.

The use of content from this health information product for all non-commercial education, training and information purposes is encouraged, including translation, quotation and reproduction, in any medium, but the content must not be changed and full acknowledgement of the source must be clearly stated. A copy of any resulting product with such content should be sent to *TDR, World Health Organization, Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland*. TDR is a World Health Organization-executed UNDP/World Bank/ World Health Organization Special Programme for Research in Tropical Diseases.

This information product is not for sale. The use of any information or content whatsoever from it for publicity or advertising, or for any commercial or income-generating purpose, is strictly prohibited. No elements of this information product, in part or in whole, may be used to promote any specific individual, entity or product, in any manner whatsoever.

The designations employed and the presentation of material in this health information product, including maps and other illustrative materials, do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO, including TDR, the authors or any parties cooperating in the production, concerning the legal status of any country, territory, city or area, or of its authorities, or concerning the delineation of frontiers and borders.

Mention and depiction of any specific product or commercial enterprise does not imply endorsement or recommendation by WHO, including TDR, the authors or any parties cooperating in the production, in preference to others of a similar nature not mentioned or depicted.

The views expressed in this health information product are those of the authors and do not necessarily reflect those of WHO, including TDR.

WHO, including TDR, and the authors of the health information product make no warranties or representations regarding the content, presentation, appearance, completeness or accuracy in any medium and shall not be held liable for any errors or omissions in this regard. Any alteration to the original content brought about by display or access through different media is not the responsibility of WHO, including TDR, or the authors.

WHO, including TDR, and the authors accept no responsibility whatsoever for any inaccurate advice or information that is provided by sources reached via linkages or references to this health information product.

Design: Lisa Schwarz

Layout by Inís: [www.inis.ie](http://www.inis.ie)

# **Grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas**

17 a 20 de abril de 2005

Actualizado en julio de 2007

## EDITORES:

### **FELIPE GUHL**

- Profesor Titular  
Facultad de Ciencias  
Departamento de Ciencias Biológicas  
Universidad de los Andes  
Bogotá, Colombia
- Director, Centro de Investigaciones en  
Microbiología y Parasitología Tropical –  
CIMPAT  
Apartado Aéreo 4976  
Bogotá, Colombia

### **JANIS K. LAZDINS-HELDS**

Coordinador Unidad de  
Desarrollo y Evaluación de Productos  
Coordinador de investigación para la  
enfermedad de Chagas  
Programa Especial de Investigaciones  
y Enseñanzas sobre Enfermedades  
Tropicales (TDR)  
Organización Mundial de la Salud  
Ginebra, Suiza



## Contenido

<b>Executive summary</b> .....	1
EPIDEMIOLOGY OF CHAGAS: PAST AND PRESENT .....	1
SCIENTIFIC WORKING GROUP: OBJECTIVES AND RECOMMENDATIONS .....	4
<b>Resumen ejecutivo</b> .....	5
GRUPO DE TRABAJO CIENTÍFICO: OBJETIVOS Y RECOMENDACIONES .....	8
<b>Introducción</b> .....	9
<b>1. Epidemiología de la enfermedad de Chagas</b> .....	15
1.1 NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN .....	19
1.2 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA .....	19
<b>2. La carga y la evaluación económica de la enfermedad de Chagas en Latinoamérica, ¿qué tanto sabemos?</b> .....	21
2.1 NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN .....	22
2.2 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA .....	23
<b>3. Investigación relacionada con la infección humana y la enfermedad</b> .....	25
3.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y DIVERSIDAD GENÉTICA EN <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i> .....	25
3.2 HERRAMIENTAS DE GENÓMICA FUNCIONAL PARA INVESTIGAR LA INTERACCIÓN HUÉSPED-PARÁSITO .....	27
3.3 NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN .....	27
3.4 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA .....	28
<b>4. Nuevas perspectivas de investigación aplicadas a las actuales estrategias de control vectorial</b> .....	31
4.1 ESPECIES DE VECTORES BLANCOS .....	32
4.2 ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACIÓN .....	33
4.3 INTERVENCIONES ACTUALES DE CONTROL .....	34
4.4 DETECCIÓN DE LA INFESTACIÓN .....	36
4.5 RESISTENCIA A INSECTICIDAS .....	36
4.6 EL USO DE SENSORES REMOTOS Y SISTEMAS DE INFORMACIÓN GEOGRÁFICA .....	37
4.7 NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN .....	38
4.8 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA .....	39
<b>5. Nuevas perspectivas de investigación aplicadas a las actuales estrategias de control de transfusiones</b> .....	43
5.1 LEGISLACIÓN Y NORMATIVA .....	43
5.2 NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN .....	45
5.3 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA .....	45

<b>6. El manejo terapéutico de la infección y la enfermedad aguda</b>	49
6.1 POLÍTICAS DE ACCESIBILIDAD Y TRATAMIENTO	51
6.2 EFICACIA DEL TRATAMIENTO	51
6.3 NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN	53
6.4 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA	53
<b>7. Manejo clínico de la enfermedad</b>	57
7.1 ABORDAJE ACTUAL PARA CLASIFICAR LA ENFERMEDAD: PROS Y CONTRAS	58
7.2 ESCENARIO DE PREVENCIÓN	59
7.3 ¿SON ÚTILES LOS TRATAMIENTOS DISPONIBLES?	61
7.4 ESCENARIO DE TRATAMIENTO	64
7.5 SUFICIENCIA DE LA ATENCIÓN OFRECIDA	65
7.6 EL CAMINO FUTURO	67
7.7 NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN	68
7.8 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA	69
<b>8. Descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes con actividad anti-<i>T. cruzi</i></b>	73
8.1 INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DEL ERGOSTEROL	74
8.2 INHIBIDORES DE LA PROTEASA DE CISTEÍNA (CRUZIPAÍNA)	76
8.3 INHIBIDORES DEL METABOLISMO DEL PIROFOSFATO	76
8.4 INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS Y EL METABOLISMO DE LA TRIPANOTONA	77
8.5 INHIBIDORES DE LA TOMA DE PURINAS	78
8.6 CONCLUSIONES	78
8.7 NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN	79
8.8 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA	80
<b>9. Conclusiones</b>	83
<b>Anexo 1: AGENDA: Scientific Working Group on Chagas Disease</b>	85
<b>Anexo 2: METODOLOGIA DE TRABAJO Y PARTICIPANTES</b>	91
PARTICIPANTES	92
WORLD HEALTH ORGANIZATION	96

## Executive summary

### EPIDEMIOLOGY OF CHAGAS: PAST AND PRESENT

Chagas disease is a systemic chronic parasitic infection caused by *Trypanosoma cruzi*. In 20% to 30% of infected individuals, the disease results in severe cardiopathy or megaesophagus/megacolon. Insofar as Chagas disease also is a complex zoonosis, a large number of vertebrate reservoirs and triatomine insects participate in the transmission chain, making disease eradication impossible. Chagas disease thus continues to represent a health threat for an estimated 28 million people, living mostly in Latin America. While Chagas disease occurs throughout Mexico, central and southern America, the clinical manifestations and the epidemiological characteristics are different in the diverse endemic zones.

The control strategy for elimination of Chagas disease is based on the control of vectors; systematic screening of blood donors in all endemic countries; detection and treatment of congenital transmission; and treatment of infected children and acute cases.

Since the early 1990s, a series of Chagas disease control and elimination campaigns have been undertaken in various regions of the Americas by the World Health Organization (WHO) and the WHO Regional Office for the Americas/Pan American Health Organization (PAHO) in cooperation with regional and national control authorities, with reference to the different transmission patterns, epidemiological characteristics and clinical manifestations that are characteristic of Chagas in the different regions. These interventions have contributed to interruption of disease transmission in sizeable areas. Brazil, Chile and Uruguay have been declared free of Chagas disease transmission due to *Triatoma infestans*, the main domiciliated vector in these countries. According to information from 21 countries where the disease is endemic, the number of infected persons today is estimated as 7,694,500 (1,448%); this represents a reduction of 50% from infection rates in 1990. The number of yearly new cases due to vectorial transmission is 41,200 (7.775 per 100,000). The number of new cases of congenital Chagas disease per year is 14,385.

The impact of recent disease control initiatives on disease epidemiology since 1990 is highlighted in Table 1.

Epidemiological parameters	1990	2000	2006
Annual deaths	>45,000	21,000	12,500
Cases of human infection	30 million	18 million	15 million
New cases per year	700,000	200,000	41,200
Population at risk	100 million	40 million	28 million
Number of countries	21	21	21

**Table 1.** Changes in the epidemiological parameters and decrease in the incidence of Chagas disease due to the interruption of transmission: 1990, 2000, 2006.

Source TDR/PAHO/WHO

### Challenges in Chagas disease control

Despite the gains that have been achieved, there is a long way to go. Several estimates indicate that there are still some 20,000 deaths per year in endemic regions due to Chagas disease. In terms of morbidity, a 1993 World Bank report estimated that Chagas disease represented more than 2 million DALYs annually. Even if this burden of disease is adjusted in the context of currently available epidemiological information, Chagas disease still represents the second highest burden of disease (BOD) among Tropical Diseases in the Americas. This is still unacceptably high. Under ideal epidemiological surveillance conditions, and in line with current diagnostic capacity at the health services, at least 55,585 persons per year would require etiologial treatment against *Trypanosoma cruzi* – among the 108,595,000 inhabitants living in Chagas disease endemic regions in the Americas. It also must be underlined that Chagas disease is a health problem associated with poverty. Poor housing conditions, especially within the rural settings and the urban poverty belts of the large cities where access to adequate medical attention is limited or not available, are a major factor in transmission by domestic and peri-domestic vectors. Chagas disease also coexists with other poverty-related diseases, further complicating control and treatment. The triatomine insects and the disease that they transmit, will exist as long as poor housing conditions, frequent population migrations and irrational urbanization persist in Latin America.

Outside the natural foci of transmission, transmission due to transfusions has been recognized as a potential problem in non-endemic countries that are the recipients of large numbers of emigrants arriving from endemic countries.

Still other disease control challenges that persist, or have recently emerged, include the following:

- Continuity and sustainability of the control programmes in those regions where elimination of domiciliated vector populations has been achieved.
- Problems posed by the risk of reinfestation by secondary vectors in houses treated with insecticides, as well as the continued control of sylvatic or peridomiciliated vectors.
- Risks posed by transfusion transmission from significant patient populations or infected individuals living in countries where the vector is not endemic (e.g. Europe and USA), and which do not necessarily have adequate blood screening procedures for Chagas disease in place.
- Inadequate global surveillance of infection and disease rates and reporting, based on diagnostic tools that already exist, as well as the need for improved diagnosis and prediction of disease progression, about which little currently is known.
- Limitations of existing drugs for treatment. For more than 20 years, only two drugs have been available to treat Chagas, and both have limited efficacy as well as frequent and significant side effects. While the efficacy of drug treatment has been validated in infected people under 16 years of age, it is not known if the same drugs can indeed halt disease progression in adult patients or if their use can be recommended to those at the indeterminate phase of the disease.
- While the research community has continued to identify novel therapeutic treatments and tools; there is a dearth of tools to assess rapidly their efficacy in clinical studies even if the capacity to do these studies exists.
- The knowledge and tools for management of the cardiac or digestive disease that may result from Chagas disease exists; however, we know very little about how to make these interventions available to the patients, or about the social costs associated with the disease.
- There is a dearth of treatment guidelines that are congruent with regional differences in disease manifestations.

## SCIENTIFIC WORKING GROUP: OBJECTIVES AND RECOMMENDATIONS

TDR and PAHO convened a Scientific Working Group in Buenos Aires, Argentina in April 2005. Some 66 experts from 17 countries, and representing many key disciplines, participated in the discussions. The deliberations constituted the basis for an ongoing global scientific effort aimed at assessing the state of knowledge and defining the research priorities needed to improve the diagnosis, treatment, prevention and control of Chagas disease. From the deliberations at the meeting and the discussions that ensued, key gaps were identified and research priorities were highlighted, including the following needs:

- Research to address the real size and distribution of Chagas disease and its burden (including in North America and Europe).
- Research to achieve sustainability of the domiciliated vector control strategies and to address the challenges that the peridomiciliated vector poses through:
  - new tools and implementation of surveillance;
  - entomological information to characterize peridomiciliated vectors;
  - new interventions to control peridomiciliated vectors;
  - research on the social and economic concomitants;
  - health systems research.
- Entomological research to guide implementation of vector control strategies in the Andean, Central American and Amazonas regions.
- Improved tools for diagnosis, prognosis and treatment of infection and disease including:
  - research on pathogenesis (*T. cruzi I* and *T. cruzi II* vs. disease manifestations);
  - new diagnostics;
  - new drugs;
  - New paradigms for chronic disease treatment.
- Evidence for policy to guide patient treatment strategies.

## Resumen ejecutivo

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas es una zoonosis muy compleja. En su cadena de transmisión interviene un gran número de reservorios vertebrados y de insectos triatomínicos vectores que hacen imposible su erradicación. Constituye una amenaza permanente para casi la cuarta parte de toda la población de América Latina, estimada en 28 millones de personas en el año 2006, las cuales se encuentran bajo riesgo de adquirir la infección, teniendo en cuenta la distribución geográfica de los insectos vectores y los múltiples reservorios involucrados en los diversos ciclos de transmisión. Si bien la enfermedad se encuentra presente en México, toda la América Central y del Sur, sus manifestaciones clínicas y características epidemiológicas son muy variables entre una y otra zona endémica. El cuadro 1 muestra los cambios en los parámetros epidemiológicos por la interrupción de la transmisión y descenso de la incidencia de la enfermedad de Chagas, 1990–2000–2006 (TDR/WHO, PAHO, WHO).

Parámetros epidemiológicos	1990	2000	2006
Muertes anuales	>45.000	21.000	12.500
Casos humanos de infección	30 millones	18 millones	15 millones
Nuevos casos anuales	700.000	200.000	41.200
Población en riesgo	100 millones	40 millones	28 millones
Distribución	21 países	21 países	21 países

**Cuadro 1.** Cambios en los parámetros epidemiológicos por la interrupción de la transmisión y descenso de la incidencia de la enfermedad de Chagas, 1990–2000–2006

Fuente: TDR/WHO, PAHO, WHO

La historia natural de la enfermedad de Chagas es la de una infección parasitaria sistémica y crónica, que lleva de 20% a 30% de los infectados a formas graves de cardiopatía o mega formaciones digestivas. Según la última “Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas”, entre los 21 países endémicos se estima una prevalencia de 7’694.500 infectados –tasa de 1,448%–, cifra menor en 50% a las estimaciones efectuadas durante los primeros años de la década de 1990. El número de nuevos casos anuales de infección debidos a transmisión vectorial es de 41.200 – tasa de 7,775 por cada 100.000 habitantes – y el número anual de casos nuevos de Chagas congénito es de 14.385. Habría en la Región de las Américas un total de 108’595.000 habitantes que residen en zonas endémicas. En condiciones ideales de vigilancia

epidemiológica y capacidad diagnóstica de los servicios de salud, no menos de 55.585 personas por año conformarían el universo que necesitarían tratamiento etiológico para *Trypanosoma cruzi*.

Aunque no existen datos metodológicamente validados ni actualizados, diversas estimaciones calculan que se producen cerca de 20.000 defunciones debidas a la enfermedad de Chagas en las Américas. Sin embargo, el cálculo publicado en el *Informe Mundial 1993* del Banco Mundial tiene mayor validez para estimar la importancia que tiene la enfermedad en la salud pública. Aun asumiendo datos de prevalencia e incidencia superiores a los estimados en la actualidad, aquel informe destacó que los más de 2 millones de años de vida ajustados por discapacidad representan la segunda mayor carga de la enfermedad en las Américas entre las patologías tropicales.

La enfermedad asociada a la pobreza y a las malas condiciones de vivienda se encuentra ampliamente difundida, principalmente en las áreas rurales de todo el continente latinoamericano y en los cinturones de pobreza alrededor de las grandes ciudades, donde las personas infectadas que migran buscando mejores oportunidades de trabajo no tienen posibilidad de acceder a una atención médica adecuada. La enfermedad de Chagas en su dimensión de pobreza se presenta en regiones donde coexiste con otras enfermedades que son más aparentes y menos silenciosas, razón por la cual frecuentemente pasa desapercibida como un problema de salud. Más que cualquier otra enfermedad parasitaria, la enfermedad de Chagas se relaciona con el desarrollo económico y social. Los insectos triatomínicos y la enfermedad que ellos transmiten existirán mientras en Latinoamérica persistan la vivienda inadecuada, la migración frecuente de personas, los frentes de colonización y la rápida urbanización.

Fuera de los focos naturales de transmisión, se ha notificado la transmisión por transfusión sanguínea con creciente frecuencia, aun en países no endémicos, debido a los fenómenos masivos de migración.

La estrategia de control de la enfermedad de Chagas está basada en la interrupción de la transmisión vectorial y en el tamizaje sistemático de la sangre de donadores en todos los países endémicos, en la detección y tratamiento de la transmisión congénita y en la administración de tratamiento a los casos agudos y a los niños. Estas intervenciones han contribuido a la interrupción de la transmisión en amplias regiones del continente. Brasil, Chile y Uruguay, por ejemplo, han sido declarados como países libres de transmisión

por *Triatoma infestans*, el principal vector domiciliado en esos países, con la consecuente disminución en la incidencia de casos humanos.

A pesar de los logros obtenidos en estos países, todavía estamos enfrentados a varios retos y se presenta un largo camino por recorrer:

- Cómo asegurar la continuidad y perdurabilidad de los programas de control en aquellas regiones en donde se ha alcanzado éxito en la eliminación de los vectores domiciliados.
- Cómo enfrentar el problema de los vectores secundarios que pueden reinfestar las viviendas intervenidas con insecticida y cómo controlar los vectores silvestres y peridomiciliados que constituyen un factor de riesgo alto para la transmisión del parásito a los humanos.
- Las migraciones humanas constituyen un importante factor de riesgo de transmisión de la infección por *T. cruzi* por transfusión sanguínea, teniendo en cuenta las migraciones masivas de individuos infectados de áreas rurales endémicas hacia áreas urbanas. De especial importancia son las migraciones hacia los Estados Unidos y Europa y otros continentes.
- Existe una amplia gama de pruebas diagnósticas para detectar la infección por *T. cruzi*; sin embargo, no existen cifras confiables de la incidencia y prevalencia de la infección y la enfermedad. Tampoco hay información relacionada de cuántos de los infectados van a desarrollar la enfermedad y ¿por qué?
- Existen solamente dos medicamentos disponibles que se encuentran en el mercado desde hace varias décadas, con eficiencia limitada, y ambos presentan efectos secundarios frecuentes. Su eficacia tripanosomicida está validada cuando se utilizan en infectados menores de 16 años. La eficacia en los adultos y su papel en detener la progresión de la enfermedad siguen siendo debatidos. No existe suficiente evidencia para recomendar el tratamiento de individuos adultos infectados con la forma indeterminada de la fase crónica.
- Existen los medios para descubrir nuevas herramientas terapéuticas. Sin embargo, las herramientas disponibles para determinar su eficacia en ensayos clínicos son limitadas.
- Existen el conocimiento y las herramientas para el manejo de la enfermedad cardíaca o digestiva; sin embargo, no se dispone de la habilidad para implementar estas recomendaciones en todos los pacientes. Tampoco existen cifras sobre el verdadero costo social y económico asociado con la enfermedad.
- Dadas las diferencias regionales en la manifestación clínica de la enfermedad, no existen políticas de manejo de la enfermedad congruentes con estas diferencias.

## GRUPO DE TRABAJO CIENTÍFICO: OBJETIVOS Y RECOMENDACIONES

Fue así como en este contexto, el TDR y la OPS convocaron a 66 expertos de 16 países para participar en el Grupo de Trabajo Científico en la ciudad de Buenos Aires en abril de 2005 para continuar trabajando en la revisión del conocimiento existente de la enfermedad de Chagas y establecer prioridades de investigación para el futuro con el ánimo de mejorar el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y el control. A partir de los vacíos identificados se reconocieron las siguientes prioridades de investigación que se resumen a continuación:

- Investigación para abordar cifras reales de la magnitud y distribución de la enfermedad de Chagas y su carga (incluidos los Estados Unidos de América y Europa).
- Investigación para lograr la perdurabilidad de las estrategias de control de los insectos vectores domiciliados y abordar el reto que implican los vectores peridomiciliados y silvestres:
  - Nuevas herramientas e implementación en la vigilancia
  - Información entomológica para caracterizar vectores peridomiciliados
  - Nuevas intervenciones en el control de vectores peridomiciliados
  - Investigación en aspectos sociales y económicos concomitantes
  - Investigación en sistemas de salud
- Investigación entomológica para guiar la implementación de estrategias de control de vectores en la región andina, de Centroamérica y la amazonia.
- Perfeccionamiento en las herramientas para diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la infección y la enfermedad:
  - Investigación en patogénesis (*T. cruzi* I y *T. cruzi* II vs. las manifestaciones de la enfermedad)
  - Nuevas herramientas diagnósticas
  - Nuevos medicamentos
  - Nuevos paradigmas en el tratamiento de la enfermedad crónica
- Evidencia en las políticas para orientar y formular estrategias de tratamiento para los pacientes.

## Introducción

La tripanosomiasis americana es una zoonosis muy compleja que está presente en todo el territorio de Sudamérica, Centroamérica y México, y continúa representando una grave amenaza para la salud de los países de la región. El parásito se presenta en una gran variedad de cepas e infecta 150 especies de 24 familias de animales domésticos y silvestres. La existencia de la enfermedad de Chagas humana es un hecho puramente accidental, en la medida en que el hombre fue entrando en contacto con los focos naturales y provocó desequilibrios ecológicos, forzó a los triatominos infectados a ocupar viviendas humanas, se llevó a cabo el proceso de domiciliación y, así, encontraron refugio y suficiente alimento en la sangre humana y la de los animales domésticos. De esta manera, entra el hombre a formar parte activa de la cadena epidemiológica de la enfermedad de Chagas.

La enfermedad asociada a la pobreza y a las malas condiciones de vivienda se encuentra ampliamente difundida, principalmente, en las áreas rurales de todo el continente latinoamericano. Está considerada como la enfermedad parasitaria con mayor carga económica en América Latina debido a su prolongada cronicidad. En general, los programas de control han centrado sus presupuestos y sus estrategias hacia la eliminación de los insectos vectores más asociados al hábitat humano, y el paciente infectado ha sido relegado a un segundo plano.

Existen ciertos recursos destinados a la lucha contra enfermedad, lo que le otorga cierta presencia en el interior de las instituciones de salud. Sin embargo, hay una actitud pasiva, provocada por el desconocimiento de la magnitud de la enfermedad, en cuanto a la detección de casos y solamente se notifican aquéllos en los que las personas han desarrollado una patología concreta. Esta situación opaca todos los demás casos (más del 70%) de personas que están infectadas por *T. cruzi* y que no presentan manifestaciones aparentes, lo que disminuye la percepción sobre el verdadero alcance de la enfermedad, refuerza la idea de una enfermedad huérfana y lleva a una subestimación del interés comercial que pueda suscitar la enfermedad.

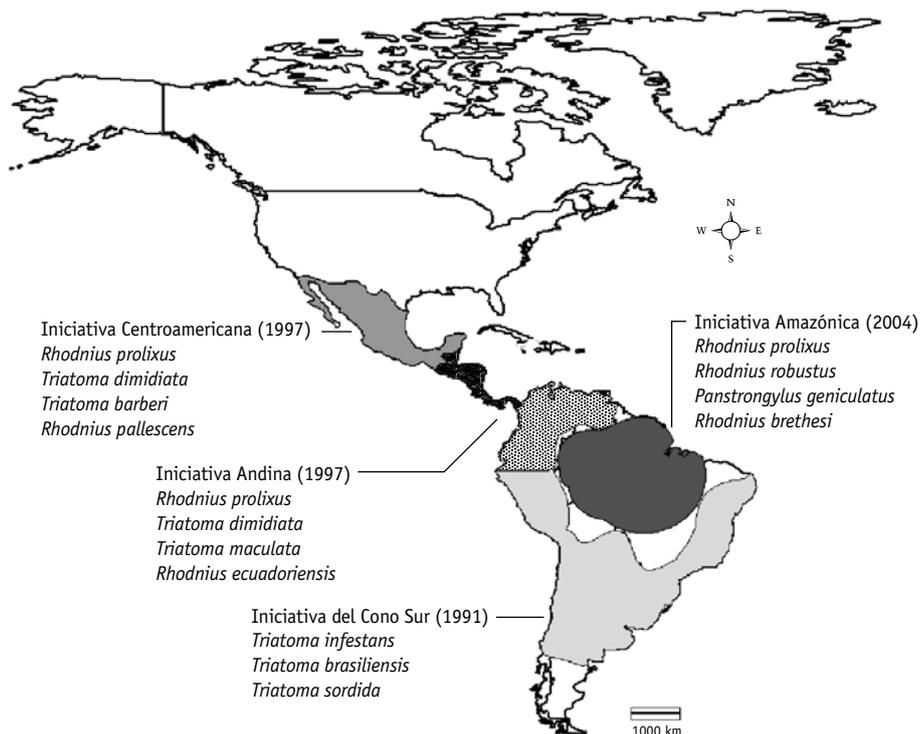
El abordaje subregional adoptado en los países de las Américas para enfrentar el problema de la enfermedad de Chagas tiene su fundamento en criterios entomológicos y epidemiológicos pero, en general, los objetivos son eliminar la transmisión, vectorial y por transfusión del parásito, y establecer estrategias de intervención diferenciadas según los criterios mencionados. En 1991 nació, por ejemplo, la iniciativa de los países del Cono Sur la cual tuvo como objetivo central interrumpir la transmisión vectorial por *Triatoma infestans* y por transfusión de la enfermedad de Chagas en Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay y Uruguay. Los logros obtenidos hasta la fecha han demostrado que las

herramientas que se tienen a la mano son eficaces y económicamente abordables por los ministerios de salud de los países latinoamericanos, para establecer programas de control vectorial y de las transfusiones que permitan eliminar algunas especies de vectores y evitar la transmisión por transfusión.

El mapa 1 muestra el mosaico epidemiológico en el cual se basaron las diferentes iniciativas continentales de control vectorial de la enfermedad de Chagas. Se muestran las áreas geográficas correspondientes a la distribución de los diferentes insectos vectores, y los países que conforman las iniciativas con sus respectivas fechas de creación.

En las iniciativas de control ejecutadas en varios países del Cono Sur se invirtieron cifras importantes de sus presupuestos nacionales o préstamos internacionales. El principal reto de estos países en el futuro inmediato es el diseño de estrategias y políticas que permitan

**Mapa 1.** Áreas geográficas correspondientes a la distribución de los diferentes insectos vectores, y los países que conforman las iniciativas con sus respectivas fechas de creación. (Guhl, F. 2007)



que las acciones de control vectorial sigan siendo sustentables y mantener una vigilancia epidemiológica activa, además de centrar su atención y recursos en el paciente infectado.

Los países del Cono Sur (Argentina, Bolivia, Paraguay y Uruguay), los países que conforman la iniciativa andina (Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela), las Guyanas, todos los países centroamericanos y México todavía adelantan programas de control vectorial con diversos grados de intensidad. Existe una gran variedad de insectos triatomínicos vectores del parásito que presentan diferente comportamiento biológico, lo cual hace necesario plantear nuevas estrategias de control vectorial, especialmente si se tienen en cuenta aquellas especies que se encuentran en el peridomicilio y en ambientes silvestres.

La situación descrita destaca la necesidad de ampliar las estrategias de lucha contra la enfermedad. Las cifras que se tienen a mano no están actualizadas y reflejan la falta de datos estadísticos confiables sobre la cantidad de infectados y sus variaciones en el tiempo, lo cual impide estimar la situación actual de la enfermedad de Chagas como un problema de salud pública y proyectar las acciones de prevención y control en su real dimensión.

A pesar de que el genoma de *T. cruzi* se descifró recientemente, en la actualidad no existe una vacuna contra el agente causal de la enfermedad, y los únicos dos medicamentos disponibles que se encuentran en el mercado desde hace más de 40 años, son parcialmente eficaces, además de presentar serios efectos secundarios. Existen protocolos para la atención de pacientes con tratamientos estandarizados, pero se percibe poca capacidad de investigación clínica y, por lo tanto, poca perspectiva de innovaciones terapéuticas.

Por otra parte, es importante tener en cuenta que los movimientos migratorios de las zonas rurales a las zonas urbanas han cambiado las características epidemiológicas de la enfermedad de Chagas. Se estima que alrededor de 70% de la población latinoamericana vive en áreas urbanas, cuando las cifras en los años 30 mostraban que el 70% habitaba en las áreas rurales. La infección que había sido primordialmente rural, pasó a ser urbana y transmisible por transfusión sanguínea. En los últimos decenios, el número de donantes con serología positiva ha sido muy elevado en los países endémicos. Actualmente, en la mayoría de los países de América Latina se ha establecido por ley la obligatoriedad de que los bancos de sangre dispongan de sistemas de tamización para prevenir la transmisión de *T. cruzi* por medio de las transfusiones; sin embargo, varios países aún no decretan la obligatoriedad para el diagnóstico y la tamización a nivel nacional.

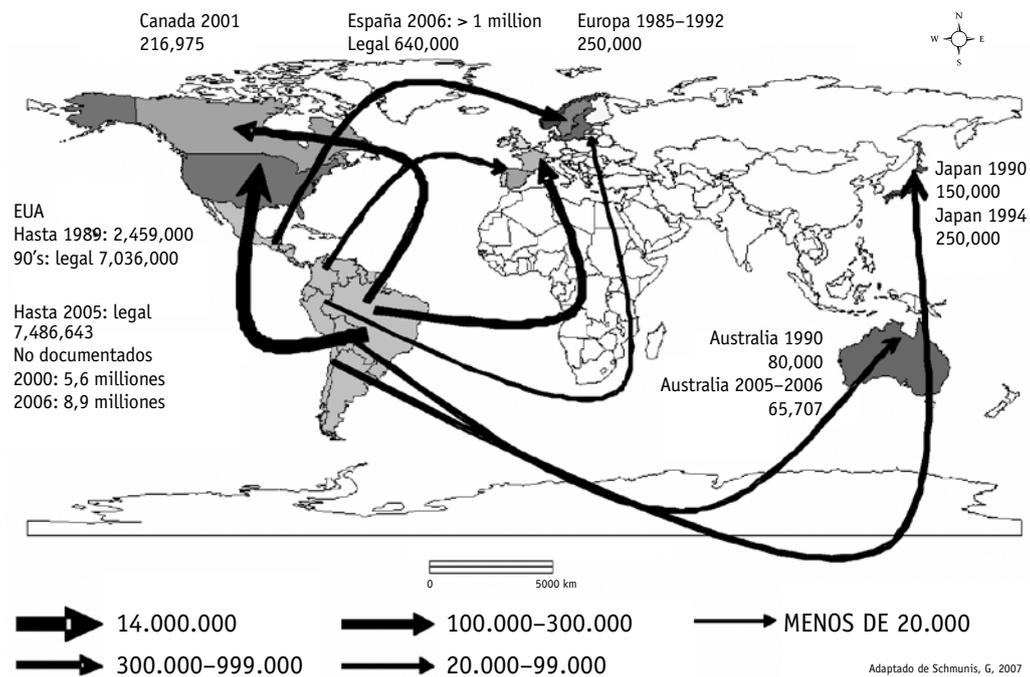
Es importante agregar que dicha transmisión no se limita a los países en los que la enfermedad es endémica. La migración de personas infectadas por *T. cruzi* plantea un problema de salud pública, incluso, en países en los que no hay transmisión vectorial del parásito, como Canadá, Estados Unidos y España, en donde han comunicado casos de transmisión de *T. cruzi* por productos sanguíneos. El riesgo de transmisión del parásito por una transfusión de una unidad de 500 ml de sangre total oscila entre 12% y 20%. De igual manera, se han reportado en los últimos años varios casos de trasplante de órganos asociados a la enfermedad de Chagas en los Estados Unidos.

El mapa 2 muestra la dimensión de la expansión de la infección por *T. cruzi* en países no endémicos debida a las migraciones de individuos infectados hacia países como los Estados Unidos, Canadá y, en Europa, principalmente, España. Esta globalización de la enfermedad de Chagas obliga a los países no endémicos a establecer medidas de prevención y control, además del establecimiento de nuevas políticas y estrategias para la tamización de donantes en bancos de sangre, así como el eventual seguimiento y tratamiento de los pacientes infectados. Como puede observarse en el mapa 1, el mayor número de inmigrantes procedentes de Latinoamérica corresponde a los Estados Unidos, seguido de España, Canadá y los demás países de Europa en menor grado, al igual que Japón y Australia.

En relación con la enfermedad de Chagas congénita, en modo alguno está limitada a las zonas rurales, sino que también se notifica cada vez con mayor frecuencia en ciudades donde no hay transmisión vectorial, pero a las que han migrado desde el campo numerosas mujeres infectadas en edad de procrear. Se han notificado casos de enfermedad de Chagas congénita en Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Guatemala, Honduras, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela y, recientemente, se han registrado casos en España. El riesgo de transmisión varía según la cepa de *T. cruzi*, la parasitemia de la madre, la existencia de lesiones en la placenta y la región geográfica. El riesgo de transmisión se ha estimado en un promedio de 5%. Hay muy poca experiencia en el continente sobre el manejo y tratamiento de madres e infantes infectados, además de que los medicamentos disponibles no ofrecen formulaciones pediátricas. Sin embargo, se han adelantado estudios longitudinales en Argentina y Chile que demuestran la eficacia del tratamiento en neonatos, a pesar de las limitaciones existentes.

Estudios recientes indican que en la naturaleza se pueden encontrar, al menos, dos grupos principales de poblaciones de *T. cruzi*. El primero está estrechamente vinculado con el ciclo doméstico y produce infecciones y alta morbilidad en los seres humanos

**Mapa 2.** Flujo de migraciones de América Latina hacia regiones no endémicas para la enfermedad de Chagas (Schmunis, G. 2007).



(*T. cruzi* II). El segundo está asociado al ciclo silvestre y provoca infecciones más leves y menor morbilidad en los seres humanos (*T. cruzi* I). Existen algunas pruebas de que la distribución de estas poblaciones de parásitos está relacionada con las especies de insectos vectores y su comportamiento biológico y de que esto tiene importantes consecuencias epidemiológicas en la enfermedad de Chagas humana; el compromiso del tubo digestivo es más frecuente en el Cono Sur, mientras que, en los países andinos y centroamericanos, circula con mayor frecuencia *T. cruzi* I con, aparentemente, una mayor susceptibilidad a los medicamentos. Se requieren más investigaciones en este campo.

El mayor riesgo para el futuro de la enfermedad de Chagas es el que muestran las tendencias actuales de los programas de control en los diferentes países con logros obtenidos. Si bien es cierto que las acciones de control vectorial han permitido la eliminación de insectos vectores domiciliados, lo cual ha dado como resultado un descenso en la incidencia de la enfermedad, todavía hay cerca de 8 a 10 millones de individuos infectados debido a que se presentan escenarios epidemiológicos muy diversos

en el continente, razón por la cual aún queda un largo camino por recorrer en el control y la prevención de la enfermedad.

El desciframiento del genoma de *T. cruzi* permitirá la identificación y validación de nuevas drogas. De igual manera, se podrán desarrollar indicadores de diagnóstico temprano que permitan pronosticar la evolución de la enfermedad en el paciente infectado, especialmente en aquéllos que se encuentran en la fase crónica.

Recientemente, se ha creado la iniciativa amazónica, en la cual se reconoce a la enfermedad de Chagas como un problema emergente que debe ser vigilado de manera adecuada por los nueve países que integran la cuenca amazónica. Es importante en el futuro inmediato plantear estrategias y políticas de control y vigilancia permanente.

De igual manera, se requiere también de nuevas moléculas para desarrollar vacunas y un mayor esfuerzo en el esclarecimiento de los mecanismos relacionados con invasión celular, la respuesta inmune y la patogénesis de la enfermedad, así como de marcadores que permitan pronosticar el desarrollo de la enfermedad.

Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones el TDR y la OPS convocaron al Grupo de Trabajo Científico con el ánimo de identificar aquellas áreas de investigación que pudieran proveer beneficios tangibles en los próximos años para las personas que habitan en los países endémicos, así como presentar una visión estratégica para el desarrollo de la investigación aplicada y básica a mediano y largo plazo. Los objetivos del grupo de trabajo científico fueron:

Evaluar la situación actual de la enfermedad de Chagas en todas sus dimensiones, desafiando aquéllas que están más comprometidas en encontrar soluciones para aliviar el sufrimiento asociado con la enfermedad.

Definir los vacíos más relevantes en el conocimiento y establecer prioridades de investigación. En esta forma, es claro que la investigación que se adelante, estará acorde con las necesidades.

Las áreas de investigación prioritarias se organizaron alrededor de 8 grandes temas con el ánimo de proporcionar evidencias e información a los generadores de políticas en salud y a los programas de control ofreciendo estrategias más costo efectivas que generen un impacto en las actuales tendencias epidemiológicas de la enfermedad de Chagas.

## 1. Epidemiología de la enfermedad de Chagas

Teniendo en cuenta los tópicos propuestos para análisis, se considera que la mejor forma para cuantificar la enfermedad y la magnitud real de la enfermedad de Chagas como problema de salud pública es a través de los indicadores más sensibles: presencia de vectores, seroprevalencia, enfermedad clínica y sangre infectada en bancos de sangre.

Las cifras con que se cuenta en la actualidad no reflejan la verdadera magnitud del problema; la mayoría de ellas corresponde a estudios serológicos aislados y otras corresponden a aproximaciones estadísticas que no siempre reflejan la dimensión real de una región geográfica o, incluso, de un país.

Los indicadores propuestos son relevantes y permiten obtener estimativos confiables. Los métodos y herramientas epidemiológicos son adecuados pero deben difundirse ampliamente para su aplicación en programas de investigación y de control. Las medidas sugeridas permiten, también, estimar la carga de la enfermedad en un área determinada. Es importante enfatizar que se requiere de nuevas herramientas para afrontar nuevas situaciones epidemiológicas, como es el caso que presenta el ciclo de transmisión de la enfermedad de Chagas en la región amazónica o la presencia de inmigrantes infectados provenientes de áreas endémicas y que se establecen en países de Europa o Estados Unidos, lo que representa un factor de riesgo importante en la transmisión del parásito por la vía de transfusiones sanguíneas.

La vulnerabilidad de cualquier enfermedad al control depende, fundamentalmente, del conocimiento existente sobre su epidemiología y del potencial que ofrecen los instrumentos disponibles. La magnitud, la trascendencia y la vulnerabilidad de la enfermedad de Chagas al control son suficientemente conocidas para que, desde el punto de vista técnico, su prevención sea una absoluta prioridad entre los problemas de salud pública de muchos de los países de América Latina. Eso no significa que, de hecho, sea así ni tampoco que no haya vacíos en el conocimiento que limitan la eficacia y la efectividad de las intervenciones.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, es importante resaltar que la información de mayor utilidad operativa es aquella que se obtiene con la perspectiva de implantar, implementar o perfeccionar el control (incluso, diferentes mecanismos de transmisión y niveles de prevención). El conocimiento sobre los vectores y sobre la infección y la enfermedad humana son indispensables en la definición de estrategias de intervención y de prioridades de acción.

Para cuantificar el riesgo de la transmisión natural en el ambiente domiciliario, es indispensable conocer la distribución de las diferentes especies de vectores y sus atributos (adaptación al domicilio, antropofilia, susceptibilidad a la infección y capacidad de transmitir *Trypanosoma cruzi*). Para que se pueda establecer el nivel de control adecuado, es imprescindible conocer si las especies involucradas en la transmisión en el área objeto de interés, son introducidas y estrictamente domiciliarias o autóctonas. Eso determina las expectativas que se pueden tener en términos del nivel de control posible: interrupción de la transmisión de forma, más o menos, definitiva o mantenimiento de las viviendas libres de colonias (especies nativas).

El conocimiento de la seroprevalencia de la infección es muy importante para que se puedan establecer la dimensión de las fuentes de infección representadas por la población humana y para que se determine la intensidad en que ocurre la transmisión.

En otros casos –no para la determinación del riesgo – los estudios transversales de seroprevalencia en la población general sirven para que se conozca la magnitud de la infección y el grado de endemia existente. En grupos específicos de población y en grupos de corta edad, la seroprevalencia es muy útil para medir el impacto del control o para comprobar la interrupción de la transmisión.

La historia natural de la enfermedad de Chagas, que se caracteriza por la poca visibilidad de la infección aguda, por un largo curso y por una pequeña proporción de casos que progresan a formas crónicas clínicamente manifiestas, determina que la cuantificación de la enfermedad clínica sea difícil. A pesar de eso, es necesaria para: i) conocer la patogenicidad de la infección y sus variaciones regionales, ii) conocer la prevalencia de las diferentes formas clínicas, y iii) estructurar la oferta de servicios y ordenar la demanda de casos para seguimiento. Asimismo, vale observar que, una vez considerados los niveles secundario y terciario de transmisión (diagnóstico y tratamiento y limitación del daño), la detección de casos objeto de tratamiento y seguimiento exige el desarrollo de mecanismos o métodos aún no sistematizados. Una situación particular es la detección de casos congénitos a partir de la serología en embarazadas, algunas veces ya instituida como rutina en algunas pocas áreas endémicas.

En relación con la sangre infectada, asumiendo que aquí se está considerando la seroprevalencia entre donantes de sangre, se advierte que, tratándose de población adulta seleccionada y que progresivamente cada vez es más seleccionada, se presta apenas para

la estimación de una transmisión que hubo en el pasado. Por otra parte, es, sin duda, la puerta de entrada más frecuente de casos crónicos clínicamente indeterminados.

Sobre la validez de la información o de los datos existentes (incluida la distribución geográfica), se puede afirmar que cuanto más agregado esté el dato, evidentemente, es más impreciso. Números como 100, 40 o 28 millones de personas en riesgo, o 30, 18 o 15 millones de infectados en América Latina han sido y son producto de aproximaciones groseras. La población en riesgo se define a partir de la presencia de vectores domiciliados, lo que no es bastante; y la población infectada, a partir de encuestas parciales de seroprevalencia en áreas restringidas y hechas según diferentes métodos, criterios, planes de muestreo y, además, realizadas en diferentes momentos. En otras palabras, estos son datos absolutamente imprecisos.

Más imprecisos aún son los datos de morbilidad y mortalidad. El número de portadores de cardiopatía chagásica crónica, por ejemplo, se estima sobre bases irreales (número de infectados), a partir de un supuesto porcentual (extremadamente variable) de casos que se espera desarrollen este tipo de manifestación clínica, sin considerar las acentuadas diferencias regionales existentes. La población enferma es desconocida, sobre todo porque la demanda espontánea de servicios médicos corresponde casi exclusivamente a casos crónicos graves. Los datos que aportan las pocas encuestas clínico-epidemiológicas que se han hecho tienen poca o ninguna aplicación para estimaciones a gran escala, porque se refieren a estudios puntuales, con los cuales se buscaba investigar situaciones peculiares.

Datos más confiables y actuales sobre la seroprevalencia de la infección, la morbilidad e, incluso, la mortalidad, se conocen para una o otra área, o para el mismo país. En especial, para aquéllos donde existen programas estructurados de control, lo que es ciertamente por sí solo expresión de la importancia atribuida a la enfermedad y a su control. En términos globales, los datos de entomología son los más ampliamente disponibles. El conocimiento acumulado sobre la distribución e importancia epidemiológica de los vectores, se puede considerar suficiente para que se tenga un diseño bastante aproximado del área de riesgo, real o potencial, en el continente americano como un todo.

Seguramente no están completamente esclarecidos para muchas áreas con transmisión conocida, detalles o peculiaridades con respecto al comportamiento de algunas especies de vectores o a su importancia relativa en la persistencia de la endemia o enzootia chagásica. Para áreas donde el vector no está domiciliado o donde la domiciliación es incipiente, como en la amazonia, falta todavía información para establecer

exactamente la dimensión del riesgo de que se establezca la transmisión endémica de la enfermedad de Chagas. Incluso, mecanismos excepcionales de transmisión, que se reportan como responsables de la mayoría de los casos autóctonos, no están suficiente y convenientemente estudiados o elucidados.

Sobre los instrumentos y métodos epidemiológicos, se puede afirmar que, en lo referente al vector, lo que se hace como rutina es la pesquisa entomológica por censo domiciliario como parte de las actividades regulares de control, con el ánimo de determinar las líneas de base que sirvan para determinar los eventuales ciclos de rociado que se deban aplicar. Las limitaciones de recursos frecuentemente determinan que se hagan muestreos al azar, o sistemáticos, arbitrando un porcentaje fijo de unidades domiciliarias por muestrear (1 en 3 o 30%).

Con respecto a ese tema, es importante recordar que la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas ocurre, principalmente, en áreas rurales en donde la población humana se encuentra muy dispersa y no se pueden identificar claramente las localidades; los datos se analizan e informan en una división política de mayor nivel (usualmente, la división menor siguiente al de provincia, estado o departamento, según los países). La superficie de estas divisiones políticas puede ser relativamente grande y no siempre las actividades anuales cubren todas las viviendas del departamento. Cuando la cantidad de viviendas es pequeña en relación con el total del departamento, surgen problemas de inferencia estadística, ya que tanto el tamaño de la muestra como la distribución de las unidades muestreadas, pueden ser inadecuadas para hacer una estimación de los parámetros de interés.

Lo que se considera recomendable es recolectar, almacenar, analizar e informar el valor de los indicadores entomológicos asociados a sus unidades naturales, independientemente del tamaño que posean, en un sistema de información geográfica que permita flexibilidad para analizar e informar datos según los formatos que los países acuerden en el marco de las iniciativas de control. La adopción de una metodología como la propuesta permitirá: a) estimar indicadores con métodos estadísticos que consideren la ubicación espacial de los datos, b) mantener un formato común en el tiempo que permita el análisis temporal de los indicadores, aunque al mismo tiempo flexible para elaborar informes con formatos acordados por los programas nacionales correspondientes, y c) identificar la heterogeneidad en los valores de indicadores de riesgo de transmisión de la enfermedad que permita una asignación diferencial de recursos hacia las áreas con mayor riesgo relativo.

El enfoque de trabajo requiere de la localización unívoca de cada lugar (usando cartografía existente o con búsqueda satelital) y la construcción de una base de datos espaciales que admita la incorporación de datos epidemiológicos dentro de un sistema de información geográfica.

### 1.1 NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN

- Revisar y actualizar los datos globales de enfermedad e infección humana por *T. cruzi* existentes en áreas que están bajo control y en aquéllas donde no hay aún programas de control establecidos.
  - Para lograr ese objetivo, es indispensable emprender investigaciones basadas en nuevas aproximaciones para conducir encuestas epidemiológicas (por ejemplo, utilización de GPS-SIG (*Global Positioning System* – Sistemas de Información Geográfica), estadística espacial, diferentes esquemas de muestreo, población blanco).
- Revisar y actualizar los datos de personas infectadas y número de enfermos en países sin transmisión vectorial.
- Desarrollar nuevos modelos de vigilancia epidemiológica sostenibles e integrados basados en estratificación de factores de riesgo, incluyendo no solamente indicadores entomológicos, sino otras variables, como actividades humanas, desplazamientos de población, variables ambientales o tipificación de la vivienda humana.
- Desarrollar nuevos modelos que permitan implementar la evaluación de la efectividad de los programas de control dentro de las actividades regulares de los mismos en una forma costo-efectiva.

### 1.2 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- WHO. Control of Chagas disease. WHO Tech Rep Series 905. Geneva, Switzerland: WHO; 2002.
- OPS/WHO/NTD/IDM. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. OPS/HDM/CD/425-06.2006.
- Schmunis G. The globalization of Chagas disease. ISBT Science Series 2007;2:6–11.
- OPS – Fundación Mundo Sano. La enfermedad de Chagas a la puerta de los 100 años del conocimiento de una endemia americana ancestral. OPS/CD/426-06.2007

# Chagas

## 2. La carga y la evaluación económica de la enfermedad de Chagas en Latinoamérica, ¿qué tanto sabemos?

La evidencia sobre la carga económica que representa la enfermedad de Chagas en el continente es muy escasa e incompleta. Las pocas estimaciones económicas disponibles son relativamente antiguas y, en general, fueron conducidas retrospectivamente. Por ejemplo, se presenta la evaluación del costo de las intervenciones de control en el pasado, en lugar de presentar estimaciones prospectivas, las cuales, al usar datos epidemiológicos actuales, son más apropiadas para tomar decisiones sobre políticas de salud. Los estudios existentes, generalmente, han sido conducidos sin la participación de profesionales del campo de la economía en salud, lo cual tiene un impacto en la calidad de la información recolectada. Por otro lado, la falta de datos epidemiológicos certeros dificulta aún más las estimaciones económicas. Al igual que una investigación clínica, la evaluación económica requiere la aplicación rigurosa de métodos específicos, los cuales han sido estandarizados en la literatura internacional.

La evaluación económica busca informar a los responsables del diseño de políticas, sobre la eficiencia relativa de diferentes programas de salud (eficiencia distributiva), y sobre la eficiencia técnica de las opciones para obtener los resultados más apropiados en sus decisiones. Para el caso de la enfermedad de Chagas, por ejemplo, los resultados iniciales o intermedios se pueden expresar en términos del costo por vivienda rociada con insecticida, mientras que los resultados finales se pueden expresar como el costo por infección prevenida o por vida salvada gracias a que no se desarrolla la enfermedad crónica.

Varios estudios económicos publicados sobre la enfermedad de Chagas, constituyen evaluaciones económicas parciales que han abordado, por ejemplo, las estimaciones de los costos del rociamiento de viviendas con insecticida o el costo de la vigilancia entomológica después de una intervención. También se conocen algunas cifras sobre el costo del tratamiento de pacientes en la fase crónica.

La enfermedad de Chagas presenta algunos retos para su evaluación económica. Por una parte, las actividades de prevención (expresadas en resultados intermedios) no se pueden traducir fácilmente a infecciones evitadas (resultados finales). Esto último requiere la construcción de modelos que integren epidemiología, demografía, costos y efectividad de las intervenciones de control, basados en evidencias producto de investigaciones exhaustivas. Por otra parte, teniendo en cuenta el prolongado periodo de desarrollo de la enfermedad, los beneficios de las actividades de control y prevención se presentan sólo después de 15 a 20 años seguidos de la implementación de las intervenciones. Así, el uso de tasas de descuento social altas castigan los resultados en el momento de la evaluación.

En 1996 se publicó el estimativo de la carga de la enfermedad de Chagas expresado en AVAD (años de vida ajustados por discapacidad). Así, para 1990, se estimó que la enfermedad de Chagas contribuía con 19.000 muertes y entre 641.000 y 965.000 AVAD. En orden de importancia global para Latinoamérica y el Caribe, esta enfermedad ocupó el puesto 72, contribuyendo con 0,39% a la carga de la enfermedad en la región. En ese momento se realizaron proyecciones para los años 2010 y 2020 y, en resumen, se predecía una reducción en la carga de la enfermedad, principalmente debida a las actividades de control vectorial. Es importante resaltar que los AVAD por sí solos no constituyen un criterio para establecer prioridades en programas de prevención y control. Por el contrario, si el objetivo es maximizar la salud de la población, las prioridades deben establecerse en función de la eficacia y costo de revertir los AVAD. Así, la evaluación económica permite sistematizar información sobre los costos y la efectividad de intervenciones específicas, brindando información útil a los generadores de políticas de salud.

Puede afirmarse que, en general, los estudios económicos sobre la enfermedad de Chagas son escasos, carecen de rigor metodológico y de poca utilidad para la toma actual de decisiones. Esto ocurre con algunos estudios que muestran estimaciones retrospectivas agregadas para varios países, basados en la formulación de muchos supuestos, los cuales incrementan la incertidumbre de los resultados y pueden no representar la situación de los países a nivel individual. En general, se ha tendido a sobrestimar los ahorros en cuidados de salud al asumir que, en ausencia de las medidas preventivas, todos los pacientes chagásicos habrían recibido cuidados de salud de un cierto estándar. En otras palabras, se asume que no hay problemas de acceso a los servicios de salud y, por ende, la utilización es de 100%. Da la impresión de que los estudios hasta ahora publicados han tenido el propósito de informar a las agencias internacionales, más que informar a las autoridades locales de salud. Finalmente, se debe tener en cuenta que la evaluación económica es sólo una herramienta que no substituye la toma de decisiones en sí. Otras consideraciones, especialmente la *equidad*, pueden tener más relevancia en ciertos contextos.

## 2.1 NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN

- Realizar estudios a nivel macroeconómico que permitan evaluar todas las políticas de intervención y su costo-efectividad, utilizando resultados de estudios prospectivos basados en datos actualizados, epidemiológicos y de costos, incluyendo la utilización de los servicios de salud, el manejo y cuidado del infectado (congénita, en fase aguda y

enfermedad crónica), los costos directos de diagnóstico y el tratamiento, así como los costos indirectos.

- Definir cómo la incidencia/prevalencia se correlacionan con las variables sociales.
- Establecer cómo la persistencia o la reaparición de la enfermedad se relaciona con la desigualdad social y la pobreza.
- Establecer la relación de la enfermedad con los procesos de globalización y urbanización.
- Documentar el impacto de las migraciones y desplazamientos de la población en la propagación de la enfermedad.
- Evaluar el impacto de la descentralización de los sistemas de salud en la efectividad de los programas de control.
- Definir cómo se deben conectar las actuales iniciativas de control con las iniciativas de alivio a la pobreza.

## 2.2 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Castillo-Riquelme M, Chalabi Z, Lord J, Guhl F, Campbell-Lendrum D & Davies C. Modelling geographic variation in the cost-effectiveness of control policies for infectious vector diseases: The example of Chagas Disease, *Journal of Health Economics*.2007. Accepted for publication.
- Murray CJL and AD Lopez, *The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*, Harvard University Press, Boston. 1996.

# Chagas

### 3. Investigación relacionada con la infección humana y la enfermedad

La complejidad de la patología y la diversidad de las manifestaciones clínicas han dificultado mucho la comprensión de la patogénesis de la enfermedad de Chagas. Por otra parte, las técnicas moleculares para la caracterización de los aislamientos de *T. cruzi* están arrojando nuevas luces sobre la genética y la biología del parásito, lo cual permite el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y de estrategias innovadoras para el control de la enfermedad. Teniendo en cuenta que el genoma del parásito ha sido descifrado recientemente, se vislumbran nuevos abordajes para la identificación de nuevas moléculas terapéuticas y candidatos para vacunas, al mismo tiempo que se podrán dilucidar los mecanismos moleculares involucrados en la interacción celular del huésped y la patogénesis de la enfermedad.

#### 3.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y DIVERSIDAD GENÉTICA EN *TRYPANOSOMA CRUZI*

Varios grupos de investigación en Latinoamérica y Europa han buscado marcadores moleculares de *T. cruzi* para intentar correlacionar las diferentes cepas con sus propiedades biológicas, sus características epidemiológicas y las manifestaciones clínicas que producen. Los primeros estudios revelaron una importante variabilidad isoenzimática entre los aislamientos de *T. cruzi* provenientes de diversos orígenes y se identificaron tres grupos importantes de zimodemas, denominados Z1, Z2 y Z3. El zimodema Z2 estaba relacionado con el ciclo de transmisión doméstica, mientras que el Z1 y el Z3 predominaban en el ciclo silvestre. En un análisis posterior de 15 *loci* de genes de isoenzimas se encontró una mayor heterogeneidad entre los aislamientos del parásito.

La conclusión principal de estos estudios fue que la estructura de la población de *T. cruzi* es en clones, más que sexual y, por consiguiente, la actual variabilidad biológica genética es el resultado de la evolución independiente de líneas de clones. El polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (*Restriction Fragment Length Polymorphism*, RFLP) del ADN del cinetoplasto (kADN), reveló que los aislamientos del parásito poseen características muy heterogéneas que determinan varios grupos conocidos bajo el nombre de esquizodemas.

De igual manera, los estudios de ADN nuclear han confirmado la complejidad genética de las poblaciones de *T. cruzi*. En contraste con el gran polimorfismo encontrado con los métodos de isoenzimas y de los fragmentos de restricción del kADN, los análisis de

las secuencias génicas e intergénicas del ARN ribosómico (rARN) revelaron dimorfismo entre las cepas del parásito.

También se comprobó la existencia de dos grupos de cepas mediante datos detallados de las isoenzimas, análisis de riboimpresión y comportamiento biológico en animales de experimentación (biodemas). Así pues, aparecieron en la literatura científica las diferentes tipificaciones de los aislamientos de *T. cruzi* bajo una muy variada y diferente nominación: linajes, zimodemas, ribodemas, unidades taxonómicas discretas y esquizodemas. En el cuadro 1 se muestra el consenso actual de normalización de la nomenclatura de los dos principales grupos de cepas de *T. cruzi*.

**Cuadro 1.** Normalización de la nomenclatura de los dos grupos principales de cepas de *Trypanosoma cruzi*

***Trypanosoma cruzi* I** = equivalente al zimodema 1, linaje 2, DTU 1 (unidad taxonómica discreta 1), tipo III, ribodema II/III

***Trypanosoma cruzi* II** = equivalente a zimodema 2, zimodema A, linaje 1, DTU 2 (unidad taxonómica discreta 2), tipo II, ribodema 1

Se ha investigado la distribución epidemiológica de los grupos de cepas. Se obtuvieron aislamientos de *T. cruzi* a partir de reservorios mamíferos, de humanos y de triatomos de varias regiones de Bolivia, Brasil y Colombia, y se tipificaron mediante PCR como pertenecientes a los grupos I y II de *T. cruzi*. Se demostró una estrecha relación del grupo *T. cruzi* II con el ciclo doméstico, mientras que el grupo *T. cruzi* I se encontró preferentemente en el medio silvestre. Dado que todos los parásitos aislados a partir de personas seropositivas de regiones endémicas pertenecen al grupo *T. cruzi* II, se supone que este grupo tiene propiedades que favorecen la infección humana y promueven una mayor parasitemia.

Por otra parte, en la amazonia se aisló el grupo *T. cruzi* I a partir de triatomos silvestres y de personas seropositivas con baja parasitemia que se encontraban en la fase indeterminada de la enfermedad de Chagas. En estudios recientes se ha demostrado que *T. cruzi* I circula con una frecuencia mayor en los países del norte del continente y en Centroamérica, donde es menos frecuente detectar casos de mega síndromes y manifestaciones clínicas de la enfermedad un poco más benignas. Sin embargo, faltan estudios longitudinales en las diferentes áreas geográficas para demostrar las diferencias en las patologías causadas por *T. cruzi* I y *T. cruzi* II. Recientemente se han descrito cinco subtipos de *T. cruzi* II basados en diferencias genéticas y aún falta por correlacionar sus ciclos epidemiológicos en diversas regiones de Latinoamérica.

### 3.2 HERRAMIENTAS DE GENÓMICA FUNCIONAL PARA INVESTIGAR LA INTERACCIÓN HUÉSPED-PARÁSITO

La determinación de la secuencia de varios organismos en los últimos años ha cambiado el rumbo de la biología. En lugar de analizar genes aislados involucrados en procesos biológicos, se han desarrollado poderosas herramientas que nos permiten conocer en detalle algunos procesos biológicos. El uso de micro arreglos permite establecer patrones de transcripción del parásito en diferentes niveles de desarrollo, al igual que establecer el efecto de los patógenos sobre la expresión genética de la célula huésped. Además, el análisis proteómico de los parásitos y de las células huésped corrobora los datos obtenidos en micro arreglos y permite dar nuevas luces sobre el proceso de la infección. Hasta ahora un factor limitante en el estudio de la función de genes de *T. cruzi* es la falta de disponibilidad de herramientas genéticas inversas utilizando iARN. El desarrollo de un sistema modelo (un mutante de *T. cruzi*) sería un camino para asignar funciones a algunos genes.

Varios grupos de investigación ya poseen datos preliminares en el análisis genómico funcional de *T. cruzi*; ésta es un área de investigación que debería aumentar en los próximos años. El uso de diferentes modelos de células huésped (fibroblastos, macrófagos, cultivos de células primarias), así como el uso de diferentes cepas *T. cruzi*, deben permitir una mejor comprensión del proceso de infección y, además, abrir puertas a nuevos blancos potenciales para el desarrollo de medicamentos.

Los resultados de la determinación de la secuencia del genoma de *T. cruzi* van a permitir la construcción de micro arreglos que contengan todos los genes del parásito. Las nuevas técnicas en biología molecular permiten la amplificación de cantidades muy pequeñas de ARN y hacen posible el análisis de micro arreglos de todos los estadios de desarrollo del parásito. Por otra parte, existe micro arreglos disponibles comercialmente para el genoma completo de ratón y humano que hacen posible el análisis de transcripción de las células huésped y del parásito. Los nuevos datos generados a partir del uso de estas herramientas contribuirán a una mayor comprensión de la complejidad de la enfermedad de Chagas.

### 3.3 NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN

- Investigar la relación entre los grupos TCI y TCII y la enfermedad de Chagas que incluya:

- La evaluación de la distribución epidemiológica de las cepas TCI y TCII y la
- caracterización de las manifestaciones clínicas en Latinoamérica;
- la posible relación con transmisión congénita, y
- comparación de la respuesta inmune suscitada por la infección con TCI o TCII en modelos experimentales y en la infección humana.
- Utilizar la información genómica humana y de *T. cruzi* para dilucidar los mecanismos moleculares involucrados en la interacción huésped-parásito y la patogénesis mediante el uso de herramientas de genética funcional. En este contexto:
  - Los micro arreglos de ADN facilitarán el descubrimiento de genes representados diferencialmente en el genoma de cepas TCI y TCII. Los micro arreglos de ADN, micro arreglos de proteínas y la proteómica permitirán dilucidar los genes expresados diferencialmente por las diferentes cepas de parásitos, al igual que en la interacción huésped-parásito.
  - Las herramientas anteriormente mencionadas, conjuntamente con el análisis bioinformática, ayudarán a identificar nuevos blancos para la producción de medicamentos, al igual que nuevos candidatos potenciales a vacunas.

### 3.4 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Añez N, Crisante G, Da Silva FM, Rojas A, Carrasco H, Umezawa ES, Stolf AM, Ramirez JL, Teixeira MM. Predominance of lineage I among *Trypanosoma cruzi* isolates from Venezuelan patients with different clinical profiles of acute Chagas disease. *Trop. Med. Int. Health* 2004; 9:1319–26.
- Anonymous. Recommendations from a satellite meeting. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1999; 194(Suppl.1):429–32.
- Barnabe C, Brisse S, Tibayrenc M. Population structure and genetic typing of *Trypanosoma cruzi*, the agent of Chagas disease: a multilocus enzyme electrophoresis approach. *Parasitology* 2000; 120: 513–26.
- Briones MR, Souto RP, Stolf BS, Zingales B. The evolution of two *Trypanosoma cruzi* subgroups inferred from rRNA genes can be correlated with the interchange of American mammalian faunas in the Cenozoic and has implications to pathogenicity and host specificity. *Mol. Biochem. Parasitol.* 1999; 104:219–32.
- Brisse S, Verhoef J, Tibayrenc M. Characterization of large and small subunit rRNA and miniexon genes further supports the distinction of six *Trypanosoma cruzi* lineages. *Int. J. Parasitol.* 2001; 31:1218–26.

- Campbell DA, Westenberger SJ, Strum NR. The determinants of Chagas disease: connecting parasite and host genetics. *Curr. Mol. Med.* 2004; 4:549–62.
- Devera R, Fernandes O, Coura JR. Should *Trypanosoma cruzi* be called “cruzi” complex? A review of the parasite diversity and the potential of selecting population after in vitro culturing and mice infection. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2003; 98:1–12.
- Fernandes O, Sturm NR, Derré R, Campbell DA. The mini-exon gene: a genetic marker for zymodeme III of *Trypanosoma cruzi*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 1998; 95:129–33.
- Fernandes O, Santos S, Cupolillo E, Mendonça B, Derré R, Junqueira A, Santos L, Sturm N, Naiff R, Barret T, Campbell D, Coura JR. Trypanosomiasis in the Brazilian Amazon: a mini-exon multiplex PCR to distinguish the major groups of *Trypanosoma cruzi* and *T. rangeli*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2001;95:97- 9.
- Herrera C, Bargues MD, Fajardo A, Montilla M, Triana O, Vallejo G, Guhl F. Identifying four *Trypanosoma cruzi* I isolate haplotypes from different geographic regions in Colombia. *Infect. Genet. Evol.* 2007; 7:535–9.
- Miles MA, Souza A, Povoá M, Shaw JJ, Lainson R, Toyé PJ. Isoenzymic heterogeneity of *Trypanosoma cruzi* in the first autochthonous patients with Chagas disease in Amazonian Brazil. *Nature* 1978; 272:819–21.
- Nuñez L, Carvalho M, Shakarian A, Buck GA. The transcription promoter of the spliced leader gene from *Trypanosoma cruzi*. *Gene* 1997; 188:157–68.
- Souto R, Fernandes O, Macedo AM, Campbell DA, Zingales B. DNA markers define two major phylogenetic lineages of *Trypanosoma cruzi*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 1996; 83:141–52.
- Staden R, Judge DP, Bonfield JK. Sequence assembly and finishing methods. *Methods Biochem. Anal.* 2001; 43:303–22.
- Tibayrenc M, Ward P, Moya A, Ayala FJ. Natural populations of *Trypanosoma cruzi*, the agent of Chagas disease, have a complex multiclonal structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986; 83:115–9.
- Tibayrenc M, Ayala FJ. The clonal theory of parasitic protozoa: 12 years. *Trends Parasitol.* 2002; 18:405–10.

# Chagas

## 4. Nuevas perspectivas de investigación aplicadas a las actuales estrategias de control vectorial

Como ya se discutió ampliamente, los programas de control vectorial de la enfermedad de Chagas, por tratarse de una zoonosis compleja, sólo pueden estar dirigidos hacia la eliminación o disminución de las poblaciones de insectos vectores y no a la erradicación. Como consecuencia, se espera también una reducción en los índices de incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad humana. La población expuesta habita en las áreas rurales en donde las condiciones de pobreza y la pésima calidad de la vivienda son manifiestas. La estructura de las casas rurales las hace particularmente vulnerables a la infestación por triatominos: las paredes de barro, el pañete de mala calidad, las grietas y el techo de paja ofrecen un hábitat ideal para la domiciliación de los triatominos. La estrecha asociación entre los habitantes y los animales domésticos constituyen una fuente de sangre abundante y de fácil acceso, lo que permite que los insectos alcancen grandes densidades en el interior de la vivienda.

El objetivo primario de un programa de control vectorial es eliminar todas las poblaciones de triatominos domésticos existentes. Esta meta debe continuar con acciones que impidan el restablecimiento de poblaciones domésticas a través de: vigilancia de patrones geográficos de reinfestación mediante la utilización de sistemas de información geográfica, intervención selectiva en casos de reinfestaciones aisladas e intervención masiva en reinfestaciones agrupadas.

Las acciones de control y vigilancia deben ser paralelas, teniendo en cuenta la necesidad de vigilar de manera permanente el riesgo siempre presente de las poblaciones de triatominos silvestres que constituyen un importante factor en el proceso de reinfestación de las viviendas.

Las necesidades operativas están directamente relacionadas con las particularidades biológicas de los insectos triatominos. Por lo tanto, hay que tener en cuenta que existen diferentes patrones de transmisión en las distintas áreas. Esto hace que el grado de riesgo de transmisión sea diferente y deba ser abordado de manera particular en cada caso, según las características propias de cada insecto. Esto implica, a su vez, un tratamiento diferenciado para cada una de las situaciones.

En el caso de *Triatoma infestans*, principal vector en los países del Cono Sur, por ejemplo, fue seleccionado como candidato a ser eliminado porque se tuvieron en cuenta consideraciones precisas de sus características biológicas y su capacidad vectorial, su reconocimiento como vector importante en salud pública, la disponibilidad de herramientas de intervención y el compromiso social y político. Argumentos similares se

han utilizado para el caso de *Rhodnius prolixus* en Centroamérica, pero no en Venezuela o Colombia, donde *R. prolixus* está presente también en focos silvestres y presenta mayor variabilidad genética.

Otras especies, como *Triatoma dimidiata*, presentan una distribución muy amplia que incluye numerosos tipos de hábitats: silvestre, peridomiciliado y domiciliado, y se le considera también como una especie candidata para la eliminación o la reducción del número de sus poblaciones según sea el caso. Se deben aplicar estrategias particulares de control a otras especies de hábitos silvestres, como el caso de *Panstrongylus megistus*, *Triatoma brasiliensis* y *Triatoma pseudomaculata* en Brasil, *Rhodnius pallescens* en Colombia (norte) y Panamá y *Triatoma pallidipennis* y otras especies en México.

Por razones de índole diversa, el progreso en las actividades de control vectorial en Latinoamérica ha sido muy variable. Algunos países, como Brasil, Chile y Uruguay, han logrado eliminar *T. infestans* de las áreas endémicas, mientras que en los otros países del Cono Sur, los países andinos, Centroamérica y México, las intervenciones de control sobre las especies blanco necesitan ser intensificadas. En parte, los motivos son el desconocimiento de las características biológicas de las poblaciones de vectores y la consecuente incertidumbre sobre cuáles deben ser las medidas y estrategias de control más apropiadas para ser aplicadas en la región. Otros motivos son de índole político y obedecen a la falta de presupuesto disponible para los programas de control, la descentralización de los sistemas de salud, y el desinterés y desconocimiento de la gravedad del problema por parte de las autoridades responsables.

#### 4.1 ESPECIES DE VECTORES BLANCOS

Para Venezuela, Colombia, Ecuador y el norte del Perú, las principales especies de vectores presentan semejanzas importantes que permiten abordarlas de forma similar en toda la región, con base en las estrategias ya probadas con éxito en otras situaciones epidemiológicas similares. En términos epidemiológicos, la especie vectora más importante en la región del Pacto Andino es *Rhodnius prolixus*, que se conoce en amplias regiones de Venezuela y Colombia, y también en regiones de Centroamérica, y es esencialmente una especie doméstica de Triatominae, derivada de poblaciones de palmeras. En los países del Cono Sur, *T. infestans* corresponde a la especie blanco de las acciones de control dado que representa el mayor riesgo de transmisión de *T. cruzi* por su alto grado de domiciliación.

Éticamente es inaceptable condenar a las poblaciones rurales a una convivencia continua con triatominos domiciliados, cuando las estrategias y herramientas para eliminarlos han sido ampliamente comprobadas y justificadas de manera técnica y económica.

Sin embargo, se presentan algunas situaciones particulares en diferentes áreas geográficas del continente que deben considerarse para el diseño de nuevas estrategias de control. Por ejemplo, recientemente se ha comprobado la amplia distribución de poblaciones de *R. prolixus* silvestres asociadas a las palmas en las llanuras colombo-venezolanas y que pueden jugar un papel importante en los procesos de reinfestación domiciliaria. Este caso particular merece especial atención para el diseño de nuevas técnicas y estrategias de control. Otras especies, como, por ejemplo, *Triatoma dimidiata*, ampliamente difundida en México, Centroamérica, Colombia y Ecuador, no se pueden considerar candidatos viables para la eliminación local en su campo, porque en muchas áreas también presentan poblaciones silvestres, especialmente en áreas con hábitats sombreados y rocosos donde abundan las zarigüeyas y otros mamíferos pequeños, y una dispersión muy amplia.

## 4.2 ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACIÓN

El control de la transmisión vectorial de cualquier enfermedad depende básicamente de dos variables: del conocimiento existente sobre su epidemiología y de la eficacia del instrumental de control disponible. En el caso de la enfermedad de Chagas, la transmisión enzoótica en el ambiente silvestre seguirá sucediendo a lo largo del tiempo y, por consiguiente, la infección humana. Ese es un limitante de carácter epidemiológico. Entra también en consideración, como una condición epidemiológica restrictiva, la gran diversidad de reservorios, lo que implica la imposibilidad de lograr el agotamiento de todas las fuentes de infección. Con tantas limitaciones pareciera que la enfermedad de Chagas presenta muy baja vulnerabilidad al control; sin embargo, algunas características peculiares de los triatominos hacen que no sea así. Las poblaciones son muy estables y se reponen muy lentamente, además, las poblaciones domiciliadas de una determinada especie presentan poca variabilidad genética, lo cual las hace más vulnerables a la acción de los insecticidas.

Lo cierto –y la práctica lo confirma es que las poblaciones de triatominos domiciliadas constituyen un blanco perfecto para las intervenciones de control y pueden ser eliminadas. Sin embargo, dadas las restricciones de recursos y la falta de continuidad

en los programas de control, es poco probable que la eliminación rápida de todas las poblaciones domésticas de triatomíneos sea viable.

Para la distinción de las áreas en que el vector estaría totalmente domiciliado y aquellas donde se mantiene en focos selváticos o en el ambiente extradomiciliario, una alternativa operacional que podría ser ventajosa sería la evaluación posterior a los rociados iniciales, en función de la respuesta obtenida. Este aspecto requiere de investigación y desarrollo de nuevas herramientas y estrategias.

La detección de los focos de reinfestación constituye otra línea de investigación que debe profundizarse, en especial, en lo referente a la pesquisa en ecotopos silvestres relacionados espacial o funcionalmente con las viviendas.

Es importante recalcar que, en cualquiera de los casos expuestos, se deben ejercer acciones de vigilancia entomológica, adelantadas de manera continua y regular y de forma técnica, correcta y adecuada a cada una de las situaciones.

Evidentemente los datos entomológicos pueden ser sugestivos del corte de la transmisión. Sin embargo, la confirmación depende de estudios de seroprevalencia en la población humana, en grupos de baja edad a través del tiempo, lo cual es un indicativo del corte de la transmisión vectorial.

### 4.3 INTERVENCIONES ACTUALES DE CONTROL

Los programas de control vectorial se pueden estructurar de manera vertical u horizontal. Tradicionalmente los programas de control han tenido una estructura centralizada y vertical, adoptada de los programas de malaria y fiebre amarilla, con metas y cronogramas específicos y un personal de rociadores profesionales muy motivado. Los programas horizontales capacitan y entrenan recursos humanos locales para rociar las viviendas con insecticidas y conducir las acciones de vigilancia, con el propósito de aumentar la cobertura y la capacidad de sustentar las acciones y de reducir los costos operativos.

El método principal de control vectorial de la enfermedad de Chagas comprende el rociamiento de las viviendas con insecticidas de efecto residual y, de manera secundaria, el manejo y ordenamiento del ambiente y el mejoramiento de la vivienda rural. La lucha

antivectorial con insecticidas es eficaz y se ha comprobado que interrumpe la transmisión, porque las especies más antropofílicas, es decir, las que están mejor adaptadas a las viviendas humanas, han resultado susceptibles a la aplicación de estos insecticidas. Los programas están estructurados en tres fases sucesivas: la preparatoria, la de ataque masivo y la de vigilancia.

La fase preparatoria incluye reconocimiento geográfico, mapeo y recopilación de los datos de infestación en el domicilio y el peridomicilio, educación a la comunidad e información y consentimiento de las autoridades locales.

En la siguiente fase, la de ataque masivo, equipos de profesionales viajan a las áreas infestadas y aplican insecticida en las viviendas y sus anexos peridomiciliarios, siguiendo procedimientos estandarizados. Los insecticidas representan una medida de control inmediata que alivia a los habitantes de estar en contacto con los insectos vectores en un momento determinado y durante un tiempo no mayor de 6 a 8 meses. Constituye una acción que no es permanente y, después de que se complete el tiempo de la acción residual del producto, se hace necesario un segundo ciclo de rociado el cual, a su vez, es temporal; la posibilidad de reinfestación de las viviendas se hace evidente, por lo que se requiere de un programa de vigilancia entomológica paralelo y que todas las acciones sean sustentables en el tiempo.

Está claro que la utilización de un método de control no excluye la utilización de otros. El control químico debe considerarse como un complemento al mejoramiento de la vivienda rural y al ordenamiento del peridomicilio, en donde frecuentemente se encuentran especies de insectos vectores autóctonos que pueden infestar las viviendas con relativa facilidad. Estas acciones requieren de una activa coordinación con los fondos sociales y los consejos de desarrollo a nivel municipal.

En términos de costos, la inversión en la reforma de la vivienda rural es considerablemente más alta que los rociamientos con insecticidas pero, a largo plazo los beneficios para la comunidad son mayores, lo cual permite a los habitantes, no solamente acceder a una vivienda digna, sino también impedir la transmisión de la enfermedad, al evitar el contacto con los triatomíneos.

Por último, durante la fase de vigilancia, el personal entrenado visita las viviendas para constatar posibles focos de reinfestación. Los factores determinantes de la reinfestación, incluyendo variables demográficas y ambientales en varias escalas espaciales, así como

la detección de focos residuales de muy baja densidad de insectos, son aspectos que requieren de mayor investigación con el ánimo de optimizar las operaciones de control. Se necesitan varias medidas adicionales para mantener las áreas endémicas libres de transmisión vectorial, entre ellas, un programa de instrucción dinámica y permanente que proporcione información sobre la enfermedad, las necesarias medidas de control y la importancia de mantener ordenados el domicilio y el peridomicilio.

#### 4.4 DETECCIÓN DE LA INFESTACIÓN

La detección de focos de poblaciones de baja densidad de triatominos es una tarea compleja. Se han desarrollado varias metodologías: el uso de insecticidas repelentes en viviendas y peridomicilio por parte de personal entrenado durante un tiempo predeterminado, las trampas con sustancias atrayentes (feromonas y diferentes sustancias químicas), los sensores tipo caja María o Gómez Núñez, los papeles pegantes o la recolección manual hora/hombre; éstas son algunas de las metodologías utilizadas y que permiten establecer los índices entomológicos que deben medirse de manera rutinaria en los programas de control vectorial.

No obstante, la mayoría de estos métodos son costosos y algunos de ellos poco eficientes, por lo que se requiere de mayor investigación en este campo, especialmente para detectar poblaciones de triatominos de baja densidad.

#### 4.5 RESISTENCIA A INSECTICIDAS

La reciente aparición de resistencia de *T. infestans* a insecticidas piretroides en Salta, norte de Argentina, en 2002, y algunos datos sugestivos de focos de *R. prolixus* resistentes a la acción del mismo tipo de insecticidas en un área endémica de Venezuela, constituyen una voz de alerta y preocupación ya que este fenómeno no se había detectado antes en insectos triatominos. Más recientemente, otros focos de resistencia a insecticidas han aparecido en algunas áreas de Bolivia, así como en otras provincias de Argentina, pero este último caso en un grado incipiente. La cepa resistente de *T. infestans* mostró también resistencia cruzada con otros insecticidas piretroides, pero susceptibilidad con organofosforados como fenitrotrión. De todas formas, esta situación complica aún más las operaciones de los programas de control vectorial, teniendo en cuenta que los

insecticidas organofosforados son muy tóxicos y menos aceptados por la comunidad debido a su olor desagradable.

Los ensayos moleculares estandarizados para medir la resistencia a los diferentes tipos de insecticidas son un tema de investigación prioritario que merece atención inmediata.

#### 4.6 EL USO DE SENSORES REMOTOS Y SISTEMAS DE INFORMACIÓN GEOGRÁFICA

La recolección, el almacenamiento y el análisis de los datos de terreno constituyen un instrumento fundamental para evaluar las actividades del programa de control de vectores de la enfermedad de Chagas y orientar los esfuerzos de los equipos de trabajo en terreno. Dado que el control de vectores de esta enfermedad es un proceso largo (debido a la necesariamente prolongada fase de vigilancia), la adopción de un formato normalizado para la recolección, el almacenamiento y el análisis de los datos es importante, de modo que sea posible realizar comparaciones a lo largo de todo el período en que el programa esté en actividad, usualmente durante varios años.

Los programas de control vectorial más antiguos del continente iniciaron sus actividades hace más de 40 años, pero son muy pocos los que mantienen registros utilizables anteriores a 1980. Los programas de control vectorial que iniciaron más recientemente sus actividades tienen la oportunidad de utilizar las nuevas tecnologías informáticas vinculadas con el desarrollo de sistemas de información geográfica, la disponibilidad de información provista por sensores remotos a bordo de satélites de observación de la Tierra y los recientes avances en los métodos de epidemiología espacial.

El uso de esta metodología resulta particularmente útil para los programas de control vectorial de la enfermedad de Chagas, dado que permite analizar datos recolectados en terreno y aplicar nuevos enfoques analíticos que pueden ayudar a mejorar la eficiencia de las actividades de control vectorial en el terreno; la utilización de datos registrados por sensores remotos permite el estudio, el análisis y la actualización de la distribución geográfica de las especies de Triatominae.

Fuera de la región amazónica, la mayor parte de la transmisión de la enfermedad de Chagas en Latinoamérica depende de las poblaciones domésticas de los vectores. Este escenario epidemiológico es diferente en la región amazónica, donde se identificó

una variedad de otros patrones de transmisión. Los sistemas existentes de vigilancia y control basados en la presencia o ausencia de triatomíneos domésticos en viviendas rurales resultan inapropiados para esta región, debido a la complejidad de los ciclos de transmisión y a la dificultad para acceder a la mayoría de las comunidades amazónicas. La detección de casos probablemente sea allí una opción más adecuada.

#### 4.7 NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN

- Los ensayos moleculares estandarizados para medir la resistencia a los diferentes tipos de insecticidas son un tema de investigación prioritario que merece atención inmediata.
- Se requiere de investigación que permita esclarecer el comportamiento biológico, la dispersión y la genética de poblaciones peri domésticas presentes en extensas áreas, como el caso de *T. infestans* en el Gran Chaco o el de *T. dimidiata* en Centroamérica y la región andina.
- Nuevos sistemas de vigilancias entomológicas sostenibles, abordables y costo-efectivos, deben ser investigados para evaluar los resultados de los programas de control, en especial, los relacionados con reinfestación.

Se requieren las siguientes acciones:

- Investigación sobre los factores ambientales, biológicos, sociales, demográficos y económicos que determinan la reinfestación.
- Investigar sobre marcadores moleculares, morfométricos o ambos, que permitan dilucidar el origen de la fuente de reinfestación de las viviendas.
- Definir factores que estimulen la participación comunitaria para desarrollar nuevas metodologías para incluirla en los procesos de vigilancia y control vectorial.
- Desarrollar nuevas estrategias y metodologías que permitan generalizar el uso y la incorporación de sistemas de información geográfica (SIG) de manera rutinaria en los programas de control vectorial.
- A través del uso de SIG, identificar y ponderar los factores de riesgo para establecer prioridades de acción de control vectorial en las diferentes áreas geográficas.
- Se requiere de investigación para establecer el riesgo epidemiológico que representan las poblaciones silvestres de triatomíneos, como es el caso de las poblaciones silvestres de *R. prolixus* en las llanuras colombo-venezolanas.
- Desarrollo de nuevas herramientas y estrategias para abordar la amenaza que representan los insectos vectores silvestres.

- Desarrollar investigación sobre nuevas tecnologías aplicables a la mejora de la vivienda rural, como componente de la estrategia de control vectorial.
- Determinar el beneficio de integrar las acciones de control vectorial con el ordenamiento del peridomicilio y el mejoramiento de la vivienda con base en recursos locales.
- El proceso de domiciliación de los triatominos parece ser una tendencia generalizada, que permite la emergencia de nuevos vectores de *T. cruzi* en muchas áreas de Latinoamérica. Esta situación merece ser estudiada con mayor profundidad.
- Desarrollo de nuevas herramientas y estrategias para el control de vectores en el peridomicilio.
- Desarrollar e implementar métodos para detección de poblaciones de triatominos de baja densidad.
- Realizar evaluaciones económicas a nivel local para evaluar diferentes estrategias de rociado con insecticida, incluyendo variables como tipo de insecticida, formulación, técnicas de rociado, periodicidad.

#### 4.8 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Coura JR, Junqueira AC, Fernandes O, Valente SA, Miles MA. Emerging Chagas disease in Amazonian Brazil. *Trends Parasitol.* 2002; 18:171–6.
- Cuba CA, Abad-Franch F, Roldan Rodriguez J, Vargas Vasquez F, Pollack Velasquez L, Miles MA. The triatomines of northern Peru, with emphasis on the ecology and infection by trypanosomes of *Rhodnius ecuadoriensis* (Triatominae). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2002; 97:175–83.
- Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas disease control in Latin America – A review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2002;97:603–12.
- Diotaiuti L, Faria Filho O, Carneiro FCF, Dias JCP, Pires HHR, Schofield CJ. Aspectos operacionais do controle do *Triatoma brasiliensis*. *Cad. Saúde Públ.* 2000; 16:7–14.
- Dujardin JP, Cardozo L, Schofield CJ. Genetic analysis of *Triatoma infestans* following insecticidal control interventions in central Bolivia. *Acta Trop.* 1996; 61:263–6.
- Dujardin JP, Bermudez H, Schofield CJ. The use of morphometrics in entomological surveillance of sylvatic foci of *Triatoma infestans* in Bolivia. *Acta Trop.* 1997; 66:145–63.
- Dumonteil E, Ruiz-Pina H, Rodriguez-Felix E, Barrera-Perez M, Ramirez-Sierra MJ, Rabinovich JE. Re-infestation of houses by *Triatoma dimidiata* after intradomicile insecticide application in the Yucatan Peninsula, Mexico. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2004; 99:253–66.

- Gorla DE. La reconstrucción de la distribución geográfica de Triatominae en base a información de variables ambientales. En: Guhl F, Schofield CJ, eds. *Proceedings of the Fourth International Workshop on Population Genetics and Control of Triatominae*. Cartagena, Colombia, 16–18 August, 2000.
- Guhl F, Restrepo M, Angulo VM, Antunes CM, Campbell-Lendrum D, Davies C. Lessons from a national survey of Chagas disease transmission in Colombia. *Trends Parasitol.* 2005; 21:259–62.
- Guhl F. Chagas disease: current epidemiological trends in the Andean region. Multidisciplinary for Parasites, Vectors and Parasitic Diseases. CD ISBN 887578-116-7; 2004. p. 101–5.
- Gürtler RE, Petersen RM, Cecere MC, Schweigmann NJ, Chuit R, Gualtieri JM, Wisnivesky-Colli C. Chagas disease in north-west Argentina: risk of domestic reinfestation by *Triatoma infestans* after a single community-wide application of deltamethrin. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994; 88:27–30.
- Gürtler RE, Canale DM, Spillmann C, Stariolo R, Salomón OD, Blanco S, Segura EL. Effectiveness of residual spraying with deltamethrin and permethrin on peridomestic populations of *Triatoma infestans* in rural western Argentina: a district-wide randomized trial. *Bull. World Health Organ.* 2004; 82:196–205.
- Jaramillo C, Montana MF, Castro LR, Vallejo GA, Guhl F. Differentiation and genetic analysis of *Rhodnius prolixus* and *Rhodnius colombiensis* by rDNA and RAPD amplification. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2001; 96:1043–8.
- Mota EA, Guimaraes AC, Santana OO, Sherlock I, Hoff R, Weller TH. A nine-year prospective study of Chagas' disease in a well-defined rural population in northeast Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1990; 42:429–40.
- Nakagawa J, Hashimoto K, Cordon-Rosales C, Juarez JA, Trampe R, Marroquin L. The impact of vector control on *Triatoma dimidiata* in the Guatemalan department of Jutiapa. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 2003;97:289–98.
- Noireau F, Cortez MG, Monteiro FA, Jansen AM, Torrico F. Can wild *Triatoma infestans* foci in Bolivia jeopardize Chagas disease control efforts? *Trends Parasitol.* 2005; 21:7–10.
- Oliveira Filho AM. Recent advances in the use of slow-release insecticide formulations against triatomines. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1995; 28(Suppl.3):74–8.
- Ramsey JM, Cruz-Celis A, Salgado L, Espinosa L, Ordonez R, Lopez R, Schofield CJ. Efficacy of pyrethroid insecticides against domestic and peridomestic populations of *Triatoma pallidipennis* and *Triatoma barberi* (Reduviidae: Triatominae) vectors of Chagas' disease in Mexico. *J. Med. Entomol.* 2003; 40:912–20.

- Rojas de Arias A. Sistema de trampas semioquímicas en la vigilancia de vectores de la enfermedad de Chagas. En: Avances en la vigilancia de la enfermedad de Chagas en el Cono Sur, 9–11 de junio de 2004, Asunción, Paraguay. Asunción: Universidad Nacional de Asunción y Proyecto Chagas Disease Control Activities-Comunidad Europea (CDIA-EC); 2004.
- Schofield CJ, Diotaiuti L, Dujardin JP. The process of domestication in Triatominae. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1999; 94(Suppl.1):375–8.
- Schofield CJ. Challenges of Chagas disease vector control in Central America. WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2000.1; 2000.
- Segura EL. El control de la enfermedad de Chagas en la República Argentina. En: *El control de la enfermedad de Chagas en los países del Cono Sur de América. Historia de una iniciativa internacional, 1991/2001*. Uberaba: Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba; 2002.
- Silveira AC, Rojas de Arias, A, Segura E, Guillén G, Russomando G, Schenone H, Pinto Dias JC, Valdes Padilla J, Lorca M, Salvatella R. *El control de la enfermedad de Chagas en los países del Cono Sur de América. Historia de una iniciativa internacional, 1991/2001*. Uberaba: Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba. 2002.
- Vazquez-Prokopec GM, Ceballos L, Kitron U, Gürtler RE. Active dispersal of natural populations of *Triatoma infestans* (Hemiptera: Triatominae) in rural northwestern Argentina. *J. Med. Entomol.* 2004; 41:614–21.
- WHO. *Vector control. Methods for use by individuals and communities*. Geneva: World Health Organization; 1997. p.326.
- WHO. *Report on insect vectors and human health*. Scientific Working Group, 12–16 August 2002, Geneva, Switzerland: TDR/SWG/VEC/03.1; 2002a.
- WHO. *Control of Chagas disease*. WHO Tech Rep Series 905. Geneva, Switzerland: WHO; 2002b.
- Zerba EN. *Past and present of Chagas vector control and future needs*. Geneva: World Health Organization. WHO document WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/99.1.
- Guhl F. Distribución de triatominos en la Amazonía colombiana y su papel en la transmisión de *Tripanosoma cruzi*. En: *Proceedings of the Internacional Workshop on Chagas Disease. Surveillance in the Amazon Region*. Palmarí, Brasil; 2002.
- Organización Panamericana de la Salud. *El control de la enfermedad de Chagas en los países del Cono Sur de América. Historia de una iniciativa internacional 1991/2001*. Uberaba: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2002.

- Organización Panamericana de la Salud. *Definición de variables y criterios de riesgo para la caracterización epidemiológica e identificación de áreas prioritarias en el control y vigilancia de la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas*. Reunión Técnica; Guayaquil, Ecuador: OPS/DPC/CD/302/04; 2004.
- Silveira AC. Indicadores operacionais para um programa de eliminação do *Triatoma infestans*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1993; 26(Supl.III):51-4.
- Salvatella R. *Actualización de la situación de la enfermedad de Chagas en el Cono Sur. Encuentro regional. Avances en la vigilancia de la enfermedad de Chagas en el Cono Sur*. CDIA E/IICS, Asunción 9-11 junio de 2004. p. 13-4.

## 5. Nuevas perspectivas de investigación aplicadas a las actuales estrategias de control de transfusiones

El alcance de la transmisión por transfusión sanguínea es considerablemente mayor que el de la transmisión vectorial, debido a que se trata de zonas urbanas en donde habita más de 70% de la población del continente y la mayor parte de la población está compuesta por inmigrantes que han pasado sus primeros años de vida en zonas endémicas.

Los índices de seropositividad, según datos de la OMS, a menudo supera el 20% en zonas altamente endémicas y, en algunos casos, llega a cifras hasta de 63%, como en áreas hiperendémicas en Bolivia. Aun en las grandes ciudades, como Bogotá, Buenos Aires, Caracas, Río de Janeiro, Santiago y Sao Paulo, los índices de seropositividad en los bancos de sangre oscilan entre el 0,5% y 2%. Se estima que entre 12% y 20% de los receptores de sangre infectada contraerán la enfermedad.

Otra variable importante es el nuevo panorama epidemiológico de la enfermedad de Chagas, debido a la migración de personas infectadas hacia países no endémicos. En los últimos 25 años, se estima que más de 5'500. 000 latinoamericanos emigraron hacia los Estados Unidos de América. En el año 2002, por ejemplo, solamente en España, llegaron 550.000 turistas, de los cuales, solamente 86.000 salieron del país.

Esta situación permite que trascienda el riesgo de transmisión del parásito en áreas donde no existe transmisión ni tampoco disposiciones legales para hacer tamizaje serológico para este parásito. En algunos estados norteamericanos, donde la migración latinoamericana presenta cifras importantes, como en Florida y California, ya se empiezan a tomar algunas medidas de prevención y control en los bancos de sangre. En la ciudad de Valencia, España, se establece por primera vez en Europa la obligatoriedad del tamizaje en donantes de sangre que acuden a los homocentros de la ciudad.

### 5.1 LEGISLACIÓN Y NORMATIVA

En los países de Latinoamérica existe una normativa oficial de los ministerios de salud con respecto al tamizaje serológico para identificar donantes infectados con *T. cruzi*, cuya cobertura, por razones de diversa índole, no es la ideal en todos los casos.

Argentina, Brasil, Colombia, El Salvador, Ecuador, Honduras, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela presentan una cobertura del 100%. La cobertura de donantes en Nicaragua y Guatemala es mayor de 90% y en porcentaje variable, pero menor al 85% en Costa Rica, México, Panamá, Bolivia y Chile.

A partir de diciembre de 2002, la OMS recomendó el uso de una sola prueba de alta sensibilidad (ELISA). Durante los últimos 15 años, las pruebas serológicas más utilizadas han sido las de inmunoensayo (ELISA), de hemaglutinación indirecta (HAI) y la inmunofluorescencia indirecta (IFI), llamadas pruebas convencionales.

Las técnicas de ELISA representan una herramienta adecuada para el tamizaje de donantes, pero al mismo tiempo es importante considerar algunos puntos para mejorar la calidad del tamizaje:

- a) La mayoría de las pruebas ELISA utilizadas en Latinoamérica para el tamizaje de donantes pertenece a dos categorías: las que usan fracciones antigénicas del lisado parasitario y las que utilizan antígenos recombinantes o péptidos sintéticos (en separado o mezclados). Hace falta establecer, a través de estudios multicéntricos, si el comportamiento de esas dos categorías de pruebas ELISA es semejante o si es preferible una asociación entre ellas para obtener mejores resultados en el tamizaje. Sin duda, las pruebas de HAI y de IFI, también son adecuadas para el tamizaje o como pruebas confirmatorias del ELISA.
- b) Hoy en día es factible estandarizar una prueba complementaria para confirmar los resultados obtenidos en el tamizaje serológico. El número de posibles donantes de sangre que es dirigido a servicios clínicos especializados para confirmar los resultados reactivos o dudosos en el tamizaje y que quedan sin confirmación, es bastante elevado. Existen a disposición algunas pruebas que fueron bastante estudiadas con resultados satisfactorios, como es el caso de Western blot e inmunoblot. El uso de estas pruebas para confirmar resultados de muestras provenientes del tamizaje serológico en bancos de sangre, que presentaron reactividad por uno o más pruebas de tamizaje, ha mostrado un valor pronóstico negativo (VPN) de 100 % y un valor pronóstico positivo (VPP) de 98%.
- c) Se hace indispensable reforzar los procedimientos de control de calidad, dado que en la mayoría de los países de Latinoamérica son débiles y poco utilizados. Los laboratorios de serología de los bancos de sangre deben participar, por lo menos, de un programa de control de calidad externo, deben utilizar un programa de control de calidad interno, para validar diariamente sus rutinas, y deben utilizar paneles de desempeño para evaluar el desempeño de cada nuevo lote de reactivos, antes de ponerlos en uso. Es muy frecuente verificar que existen alteraciones, lote a lote, y que a veces esas alteraciones, cuando no son detectadas, pueden ocasionar problemas graves en el tamizaje. Ejemplos de ese tipo de problema se han presentado en los dos últimos años en Ecuador, Panamá, Guatemala y Brasil.

## 5.2 NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN

- Promover la producción comercial de alguna prueba complementaria de confirmación de diagnóstico de *T. cruzi*, tipo Western blot o inmunoblot.
- Evaluar la conveniencia de utilizar una prueba rápida (inmunocromatografía) como tamizaje previo en situaciones de urgencia o en áreas donde la prevalencia serológica es alta y la donación es familiar o por reposición.
- Es de fundamental importancia desarrollar un estudio multicéntrico, comparando el comportamiento de pruebas ELISA que utilizan como antígenos lisado parasitario, proteínas recombinantes o péptidos sintéticos, que nos pudiesen indicar cuál de estas opciones es la más conveniente para asegurar la eficacia del tamizaje.
- Considerar la investigación de productos que eliminen el *T. cruzi* y puedan ser utilizados para el tratamiento de la sangre, sin alterar sus propiedades requeridas para hemoterapia y que sean inocuas para el receptor.
- Evaluar la magnitud real de la seroprevalencia en donantes de sangre, en países no endémicos, implementando pruebas serológicas adecuadas para el tamizaje, confirmación y análisis de costo-beneficio, y programas para evaluar y atender los donantes seropositivos.

## 5.3 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Assal A, Aznar C. Chagas disease screening in the French blood donor population. Screening assays and donor selection. *Enfermedades Emergentes* 2007; 9:38–40.
- Appleman MD, Shulman IA, Saxema S, Kirhoff LV. Use of a questionnaire to identify potential blood donors at risk for infection with *Trypanosoma cruzi*. *Transfusion* 1993; 33:61–4.
- Bergoglio RM. Enfermedad de Chagas posttransfusional; experiencia clínica de 48 casos. *Prensa Med. Argent.* 1984; 71:49–52.
- Brashear RJ, Winkler MA, Schur JD, Lee H, Bureczek JD, Hall HJ, Pan AA. Detection of antibodies to *Trypanosoma cruzi* among blood donors in the Southwestern United States. CDC 2002. Chagas disease after organ transplantation – United States, 2001. *MMWR* 1995; 51:210–12.
- Di Pentima MC, Hwang LY, Skeeter CM, Edwards MS. Prevalence of antibodies to *Trypanosoma cruzi* in pregnant Hispanic women in Houston. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28:1281–5.

- Geiseler PJ, Ito JI, Tegtmeier BR, Kerndt PR, Krance R. Fulminant Chagas' disease in bone marrow transplantation [abstract 418]. *Program and abstracts of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (New York)*. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 1987. p.169.
- Grant IH, Gold JW, Wittner M, et al 1989. Transfusion-associated acute Chagas' disease acquired in the United States. *Ann. Intern. Med.* 111: 849–851.
- Guarro A, El-Kassab H, Jorba JM, Lobato A, Castro M, Martin C, Angrill R, Corcoy F, Riera C. Un caso de transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en Cataluña. *Enfermedades Emergentes* 2007; 9:28–35.
- Hegenscheid FM, Janitschke K, Weinke T. Prevalence and epidemiological significance of *Trypanosoma cruzi* infection among Latin American immigrants in Berlin, Germany. *Infection* 1997; 25:355–8.
- Herwaldt BL, Grijalva MJ, Newsome AL, et al. Use of the polymerase chain reaction to diagnose the fifth reported US case of autochthonous transmission of *Trypanosoma cruzi*, in Tennessee, 1998. *J. Infect. Dis.* 2000; 181:395–9.
- Kerndt PR, Waskin HA, Kirchhoff LV, Steurer F, Waterman SH, Nelson JM, Gellert GA, Shullman IA. Prevalence of antibody to *Trypanosoma cruzi* among blood donors in Los Angeles, California. *Transfusion* 1991; 31:814–8.
- Kirchhoff LV, Gam AA, Gillian AA. American tripanosomiasis (Chagas' disease) in Central American immigrants. *Am. J. Med.* 1987; 82:915–20.
- Leiby DA, Herron RM Jr, Read EJ, Lenos BA, Stumpf RJ. *Trypanosoma cruzi* in Los Angeles and Miami blood donors: impact of evolving donor demographics on seroprevalence and implications for transfusion transmission. *Transfusion* 2002; 42:549–55.
- Luquetti AO. Use of *Trypanosoma* defined proteins for diagnosis-multicenter trial. Serological and technical aspects. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1990; 85:497–505.
- Mascola L, Kuba B, Radhakrishna S, Mone T, Hunter R, Leiby DA, Kuehnert M, Moore A, Steurer F, Kun H. Chagas Disease After Organ Transplantation. Los Angeles, California. *MMWR* 2006; 55:798–800.
- Saez-Alquezar A, Luquetti AO, Borges Pereira J, Moreira EF, Gadelha MFS, Garcia Zapata MT,
- Arruda AHS. Estudo multicentrico. Avaliação do desempenho de conjuntos diagnósticos de HHHh, emaglutinação indireta disponíveis no Brasil, para o diagnóstico sorológico da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. *Ver. Patol. Tropical* 1997; 26:343–74.

- Saez-Alquezar A, Sabino EC, Salles N, Chamone DF, Hulstaert F, Npotel H, Stoops E, Zrein M. Serological confirmation of Chagas disease by a recombinant and peptide antigen line immunoassay: INNO-LIA Chagas. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38:851–4.
- Sanchez Guillen MC, Barnabe C, Cuegan JF, Tibayrenc M, Velazquez Rojas M, Martinez-Munguia J, Salgado-Rosas H, Torres-Rasgado E, Rosas-Ramirez MI, Perez-Fuentes R. High prevalence anti-*Trypanosoma cruzi* antibodies, among blood donors in the State of Puebla, a non endemic area of Mexico. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2002; 97:947–52.
- Schmunis GA. Chagas' disease and blood transfusion. En: Dodd RV, Barker LF (eds). *Infection immunity and blood transfusion*. New York: AR Liss; 1985. p. 127–45.
- Schmunis GA. *Trypanosoma cruzi*, the etiologic agent of Chagas disease: status in the blood supply in endemic and non endemic countries. *Transfusion* 1991; 31:547–57.
- Schmunis GA. La tripanosomiasis americana como problema de salud pública. En: La enfermedad de Chagas y el sistema nervioso. *Org. Panam. Salud Pub. Sci.* 1994; 547:3–31.
- Schmunis GA. Southern Cone initiative. En: Schofield C, Ponce C (eds). Proceedings of the second international workshop on population genetics and control of triatominae. 2004. p.26–31.
- Schmunis GA, Zicker F, Pinheiro F, Brandling-Bennett D. Risk for transfusion-transmitted infectious diseases in Central and South America. *Emerging Dis* 1998; 4:5–11.
- Schmunis GA, Zicker F, Cruz FR, Cuchi P. Infectious diseases transmitted by blood in Latin America. Safety of blood supply for infectious diseases in Latin American countries 1994–1997. *Am. J. Trop Med Hyg* 2001; 65: 924–930.
- US Food and Drug Administration. FDA Approves first test to screen blood donors for Chagas disease. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01524.html>; 2006.
- Villalba R, Fornes G, Alvarez MA, Roman I, Rubio V, Fernandez M, Garcia JM, Vinal M, Torres A. Acute Chagas' disease in a recipient of a bone marrow transplant in Spain: Case report. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 14:594–5.
- World Bank. World Development Report 1993. Investing in Health.
- World Health Organization 2002. Control of Chagas' disease. WHO Tech Rep Ser. 905.

# Chagas

## 6. El manejo terapéutico de la infección y la enfermedad aguda

En la actualidad, la dimensión de las medidas sanitarias vinculadas a la enfermedad de Chagas es diferente según los países. El control de la transmisión de *T. cruzi* por vectores (*T. infestans*, *R. prolixus*) y por transfusiones se ha consolidado en algunos países. Se ha incrementado el número de diagnósticos de esta infección en niños de diferentes edades, aunque gran número de ellos no reciben el tratamiento etiológico. Por último, hay una creciente preocupación por el diagnóstico y el tratamiento de la forma congénita en las primeras semanas de vida.

Varios autores han demostrado, a través de ensayos clínicos, el efecto del tratamiento específico en la fase crónica temprana (niños menores de 15 años de edad) con una eficacia mayor al 60%, mediante pruebas serológicas y parasitológicas como criterios de cura. En los últimos 15 años se ha observado un incremento en el uso de otras técnicas para tratar de demostrar más precozmente la curación parasitológica. Una de ellas es una significativa reducción de la concentración plasmática de p-selectina (molécula de adhesión), la seroconversión negativa de anticuerpos contra antígenos del estadio tripomastigote: F29, F2/3, AT24 y las técnicas parasitológicas como el PCR.

Estos resultados obtenidos hasta ahora les permitieron a las autoridades de salud pública de los países endémicos introducir cambios en las guías para el tratamiento específico de la infección por *T. cruzi*, aplicando el tratamiento en niños infectados a través de los servicios de salud.

El nifurtimox (1972) y el benznidazol (1974) han sido aceptados por casi todos los ministerios de salud de Latinoamérica, como la quimioterapia específica contra *T. cruzi*. Estas drogas comenzaron a ser usadas para la fase aguda y más tarde para la fase crónica de la enfermedad, en población infantil y joven. Las metas del tratamiento específico contra la infección por *T. cruzi* son eliminar al parásito de las personas infectadas para disminuir la probabilidad de desarrollar patología cardíaca o digestiva, cortar la cadena de transmisión de *T. cruzi*, disminuir los niños nacidos con el protozoario y aumentar el número de donantes de sangre y órganos.

La manifestación clínica durante la fase aguda de la infección fue ampliamente descrita al final de los años 70. Después de 15 años de intervenciones de control, la prevalencia

de nuevos casos disminuyó significativamente y, como consecuencia, la habilidad de los médicos para sospechar la infección en esta fase también disminuyó. Además, podríamos levantar como hipótesis que las intervenciones de control pudieron haber causado cambios en las manifestaciones clínicas a través de la selección de clones de *T. cruzi*.

Debido al avance en el control de la transmisión sobre las áreas del continente, es necesario optimizar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico en la fase aguda, incluyendo aquellos niños que nacieron con transmisión congénita hasta el primer año de vida.

Por esta razón, es necesario señalar el alcance y las deficiencias en los sistemas de salud y de los profesionales de salud a cargo de la detección de casos sospechosos y reforzar la formación académica en las universidades. En el presente, la enfermedad de Chagas está urbanizada debido a la migración masiva de personas que habitan las áreas endémicas hacia las grandes ciudades y por los nuevos casos de infección a través de rutas de transmisión no vectoriales que deben ser tenidas en cuenta por el personal de salud.

La transmisión congénita cobra particular relevancia como consecuencia de los avances en el control de la transmisión vectorial. En este sentido, algunos países poseen estrategias específicas para luchar contra este tipo de transmisión. Recientemente, se han propuesto nuevas recomendaciones como una manera de optimizar dichas estrategias: demostrar la persistencia de anticuerpos más allá del octavo mes de nacimiento.

Las prioridades de investigación deben enfocarse en obtener nuevas drogas, que permitan tratamientos más cortos con menos reacciones adversas, y herramientas adecuadas para la detección temprana de la infección en los recién nacidos. Otros episodios que pueden ocurrir con las terapias inmunosupresoras y la infección por VIH/sida, son las reactivaciones de pacientes con infecciones crónicas. Esto sugiere la necesidad de investigar procedimientos regulares que permitan detectar la presencia de la infección por *T. cruzi* en pacientes inmunocomprometidos. Cuando se detecte un caso, es necesario vigilar la reactivación y desarrollar herramientas que ofrezcan un diagnóstico temprano y simple. Aunque se ha demostrado la eficacia del tratamiento etiológico para el control de episodios de reactivación, no existe evidencia de que un tratamiento preventivo sea eficaz en pacientes con ningún signo de reactivación clínica y con parámetros inmunológicos alterados.

## 6.1 POLÍTICAS DE ACCESIBILIDAD Y TRATAMIENTO

En referencia a la utilización de nifurtimox y benznidazol, no existen fórmulas adecuadas para uso pediátrico. Esta situación puede conllevar algunas consecuencias: el riesgo de generar efectos adversos por exceso de droga, la mala respuesta generada por la fragmentación y modificación de su cubierta, o la adición de algunos diluyentes que pueden disminuir su eficacia como dosis inapropiadas.

Durante la última década, numerosos estudios farmacológicos han demostrado la existencia de diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas significativas entre adultos y niños, como aquéllas asociadas con el crecimiento y el desarrollo.

Se recomienda de manera urgente estimular el desarrollo de nuevas fórmulas pediátricas (por ejemplo, jarabe) y diseñar estudios clínicos controlados que permitan medir la eficacia de las nuevas presentaciones, incluyendo también estudios que demuestren la eficacia del nifurtimox. Además, se considera importante extender la edad de los pacientes que reciban el tratamiento. Los efectos secundarios de las medicinas actualmente disponibles demanda la necesidad de evaluar su utilización en la población en general. Esto significa que, incluso 35 años más tarde, debe implementarse la investigación farmacológica en la fase IV, para proveer a los sistemas de salud con información segura sobre su uso hasta que estén disponibles nuevas drogas.

Analizando la situación actual en relación con la disponibilidad de estos medicamentos, muy pocos países cuentan con el registro y las aprobaciones para su uso por parte de los organismos reguladores correspondientes; por consiguiente, son pocos los países que las utilizan de manera rutinaria.

## 6.2 EFICACIA DEL TRATAMIENTO

Aunque la eficacia del tratamiento etiológico contra la infección por *T. cruzi* ya ha sido demostrada, las herramientas para su evaluación son todavía de implementación e interpretación complejas. Un tema importante que todavía necesita ser discutido es la definición de cura de pacientes que recibieron tratamiento etiológico. Hasta ahora, el criterio universalmente aceptado es el obtenido por la conversión negativa de la serología convencional. Sin embargo, el inconveniente son aquellos pacientes en quienes la enfermedad ha evolucionado de tiempo atrás y la evidencia de la conversión negativa sólo

puede observarse muchos años más tarde. Por esta razón, es importante utilizar diferentes ensayos serológicos, como a) antígenos recombinantes o antígenos combinados, y b) fragmentos antigénicos que pertenezcan al estadio tripomastigote y hayan demostrado su conversión negativa antes de la serología convencional (AT24, F2/3, P29).

Otro punto importante que debe ser profundamente estudiado, es el uso de la PCR para diagnóstico y como marcador postterapéutico. Numerosos ensayos han demostrado una sensibilidad mayor que la que se encuentra a través del xenodiagnóstico. Sin embargo, todavía se requiere realizar un proceso de estandarización para su aplicación.

Después del tratamiento no hay protección para los pacientes que pueden sufrir una reinfección, por lo cual es indispensable que los pacientes bajo tratamiento vivan en áreas bajo vigilancia de transmisión vectorial y por transfusiones. Igualmente, cuando hay una historia de reinfestación, es necesario tener las herramientas de laboratorio adecuadas que permitan diferenciar entre la reactividad serológica bajo los procesos de conversión negativa y una que estime la reinfección.

Una vez que se haya logrado el control de la transmisión, para evaluar la eficacia del tratamiento específico en la fase crónica de la enfermedad de Chagas debe tenerse en cuenta: i) edad del paciente en el momento que recibió el tratamiento, ii) tiempo entre el tratamiento y el seguimiento, iii) herramientas de diagnóstico utilizadas, y iv) región donde los pacientes se infectaron.

Se considera importante realizar diferentes ensayos para determinar lo más temprano posible la cura postterapéutica, evaluando otros marcadores inmunológicos como el IFN- $\gamma$  secretado por las células T. En los últimos 15 años se han logrado importantes avances científicos en este tema; sin embargo, se requiere estandarizar su uso para aplicarlo en servicios de salud.

El conocimiento actual nos permite afirmar que la eficacia del tratamiento etiológico está basado en: i) métodos serológicos para confirmar la cura, y ii) métodos parasitológicos para confirmar su falla. Con el objetivo de simplificar el criterio de cura, es crucial producir nuevos procedimientos simples y prácticos.

En lo referente al tratamiento etiológico durante la gestación, todavía no se recomienda uso de drogas tripanosomicidas.

### 6.3 NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN

- Desarrollar herramientas que sean simples y sensibles para el diagnóstico temprano de la infección congénita en recién nacidos.
- Evaluar herramientas diagnósticas que puedan ser utilizadas como criterio de cura después del tratamiento (PCR; PCR en tiempo real, antigenemia, antígenos recombinantes, péptidos sintéticos, etc.).
- Desarrollar herramientas y estrategias de diagnóstico temprano y para vigilar la infección en los pacientes inmunocomprometidos.
- Evaluar la posología y los esquemas de tratamiento de nifurtimox y benznidazole para pacientes menores de 15 años.
- Desarrollar nuevas fórmulas tripanomicidas para benznidazol, nifurtimox o ambos.
- Dirigir trabajos de investigación que demuestren, por resultados de ensayos clínicos, la eficacia del nifurtimox para uso pediátrico y la de nifurtimox y benznidazol para la población joven.
- Dirigir estudios farmacológicos de fase IV para señalar el uso de tripanomicidas.
- Generar evidencia para las políticas de tratamiento investigando el impacto del tratamiento en individuos seropositivos (incluso niños), en áreas donde la transmisión vectorial aún no ha sido controlada.
- Realizar estudios farmacocinéticos de benznidazol y nifurtimox en niños.

### 6.4 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Almeida IC, Pereira-Chioccola VL, Piovezam AG, Silsa LS, Velazquez E, Fragata AA, Segura EL, Sosa Estani S, Travassos LR. Criterium of serological cure in treated chronic chagasic patients by chemoluminiscent immunoassay using *Trypanosoma cruzi* trypomastigote mucins. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59(Supl.III):16.
- Altcheh J, Corral R, Biancardi MA, Freilij H. Anti-F2/3 antibodies as cure marker in children with congenital *Trypanosoma cruzi* infection. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63:37–40.
- Balis F. *Drug therapy in neonates and pediatric patients*. Bethesda: Clinical Practice Program, NIH Clinical Center; 2001. [www.cc.nih.gov/cc/principles](http://www.cc.nih.gov/cc/principles)
- Britto C, Silveira C, Cardoso MA, Marques P, Luquetti A, Macedo V, Fernandes O. Parasite persistence in treated chagasic patients revealed by xenodiagnosis and polymerase chain reaction. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2001; 96:823–6.

- Cancado R. Terapéutica específica. En: Pinto Dias J, Rodriguez Coura J, eds. *Clinica e terapeutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 1997. p. 323–51.
- Coura JR, de Abreu LL, Willcox HP, Petana W. Comparative controlled study on the use of benznidazole, nifurtimox and placebo, in the chronic form of Chagas disease, in a field area with interrupted transmission. I. Preliminary evaluation. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1997; 30:139–44.
- de Andrade ALS, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida y Siva S, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, de Andrade SS, de Andrade JG, Martelli CMT. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996; 348:1407–13.
- Freilij H, Altchek J, Muchnik G. Perinatal human immunodeficiency virus infection and congenital Chagas disease. *Ped. Inf. Dis.* 1995; 14:161–3.
- Haycock MB, Schwartz GJ, Wistosky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children and adults. *J. Pediatr.* 1978; 83:62–8.
- Kearns GL. Pharmacogenetics and development: are infants and children at increased risk for adverse outcomes? *Curr. Opin. Pediatr.* 1995; 7:220–33.
- Krettli AU, Cançado JR, Brener Z. Criterion of cure of human Chagas' disease after specific chemotherapy, recent advances. *Mem. Ins. Oswaldo Cruz* 1984;79:157–64.
- Laucella SA, Postan M, Martin D, Hubby Fralish B, Albareda MC, Alvarez MG, Lococo B, Barbieri G, Viotti RJ, Tarleton RL. Frequency of interferon-gamma-producing T cells specific for *Trypanosoma cruzi* inversely correlates with disease severity in chronic human Chagas disease. *Infect. Dis.* 2004; 189:909–18.
- Laucella SA, Segura EL, Riarte A, Sosa Estani S. Soluble platelet selectin (s-P-selectin) and soluble vascular adhesion molecule-1 (s-VCAM-1). Decrease during therapy with benznidazole in children with indeterminate form of Chagas' disease. *Clin. Exp. Immunol.* 1999;118:423–7.
- Lauria-Pires L, Braga MS, Vexenat AC, et al. Progressive chronic Chagas' heart disease ten years after treatment with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2000; 63:111–8.
- Leeder JS, Kearns GL. Pharmacogenetics in pediatrics: implications for practice. *Pediatr. Clin. North Am.* 1997; 44:55–77.
- Lugones H, Peralta F, Canal Feijóo D, Marteleur A. Evolución de la sintomatología clínica y la función hepática en la Enfermedad de Chagas agudo tratada con Bay 2502. *Bol. Chile Parasitol* 1969; 24:19–24.

- Mallimaci MC, Sijvarger C, Dates A, Alvarez M, Sosa-Estani S. Seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en Ushuaia, Argentina, una zona son triatominos. *Rev. Panam. Salud Pública* 2001; 9:169–71.
- Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* 1999;104:607–9.
- Schester NL, Berde Cb, Yaster M. *Pain in infants, children, and adolescents*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993. p. 33–8.
- Schijman AG, Altcheh J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ, Freilij H. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52:441–9.
- Solari A, Ortiz S, Soto A, Arancibia C, Campillay R, Contreras M, Salinas P, Rojas A, Schenone H. Treatment of *Trypanosoma cruzi*-infected children with nifurtimox: a three years follow-up by PCR. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 48:515–9.
- Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez 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.
- Sosa Estani S, Segura EL. Tratamiento de la infección por *T. cruzi* en fase indeterminada. Experiencia y normatización en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 57(Supl.III):13–4.
- Tarleton RL. Chagas disease: a role for autoimmunity? *Trends. Parasitol.* 2003; 19:447–51.
- Viotti R, Vigliano C, Armenti A, Segura EL. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am. Heart J.*, 1994;127:151–61.
- Walson J. An update on the therapeutic orphan. *Pediatrics* 1999; 104: 585–90.

# Chagas

## 7. Manejo clínico de la enfermedad

La presente sección discute la atención a las personas en la fase crónica de la infección por *T. cruzi*, esté ella asociada a signos clínicos de la enfermedad de Chagas o no lo esté. Se intenta articular el manejo clínico actual con el contexto sociocultural de los pacientes, quienes pueden vivir en países endémicos o no endémicos. También, se identifican algunos vacíos clave de conocimiento, cuyo cubrimiento mejoraría el cuidado de las personas infectadas y las posibilidades de prevenir complicaciones, mejorar su calidad de la vida y disminuir la carga de la enfermedad de Chagas para la sociedad en su conjunto.

Los médicos a cargo de los pacientes con infección crónica por *T. cruzi* deben hacer un diagnóstico y establecer su pronóstico. El tratamiento se indicará cuando exista un balance favorable entre la evidencia científica de beneficio frente a los riesgos, los costos, los valores y las preferencias de los pacientes y el propio juicio clínico del médico.

Los pacientes que más comúnmente atiende el clínico encargado del cuidado primario de pacientes con infección por *T. cruzi* son adultos jóvenes, clínicamente sanos, con pruebas serológicas positivas y una historia epidemiológica que demuestra haber estado expuesto al parásito. Estos médicos pueden decidir hacer un seguimiento estrecho del paciente, o bien, iniciar un tratamiento para prevenir las complicaciones asociadas a la infección (el “escenario de prevención”). Aunque la enfermedad de Chagas puede afectar una gran variedad de órganos, la atención clínica se centra en la prevención de las formas cardíacas y digestivas de la enfermedad.

El segundo tipo de situación que más comúnmente afrontan los clínicos es el de atender pacientes con infección crónica que han desarrollado síntomas y buscan un cuidado especializado. En estos casos, usualmente, se prescriben tratamientos con la esperanza de aliviar síntomas y prevenir un daño mayor (el “escenario de tratamiento”).

La cardiomiopatía chagásica crónica es la causa de prácticamente toda la carga de la enfermedad causada por la infección por *T. cruzi*. Ésta se destaca entre las cardiomiopatías por la alta frecuencia y variedad de las anormalidades del ritmo y la conducción cardíacas, a las que se asocia una importante dilatación cardíaca. Las formas digestivas de la enfermedad de Chagas son el resultado de lesiones de las vías nerviosas que coordinan la actividad motora de las vísceras huecas. La forma digestiva, que puede

coexistir con la cardiomiopatía crónica, también evoluciona lentamente y conlleva a grandes dilataciones viscerales (llamadas “megas”). Estas características son frecuentes y distintivas de la enfermedad de Chagas clínicamente evidente.

### 7.1 ABORDAJE ACTUAL PARA CLASIFICAR LA ENFERMEDAD: PROS Y CONTRAS

La diferenciación clínica de la cardiomiopatía crónica y las formas digestivas de la enfermedad de Chagas con otras causas de enfermedad cardíaca o dilatación visceral, no es siempre posible. Es más, la mayoría de los pacientes infectados crónicamente no presentan síntomas. Una vez confirmado el diagnóstico de infección, los clínicos emplean herramientas de diagnóstico para descartar signos subclínicos de enfermedad (en ausencia de síntomas) o para confirmar la enfermedad de Chagas y estimar su extensión cuando se tienen hallazgos clínicos sospechosos.

Los clínicos han tenido acceso al electrocardiograma (ECG) y las radiografías de tórax y tubo digestivo desde la descripción inicial de la enfermedad. Aun hoy, estas herramientas siguen siendo fundamentales para evaluar el compromiso de los órganos afectados. De hecho, un panel de expertos acordó que, en ausencia de anomalías identificadas por estas pruebas diagnósticas, las personas asintomáticas con infección crónica por *T. cruzi* corresponden al sujeto con la *forma indeterminada* de la enfermedad (1).

Se considera que las personas infectadas cuya condición clínica ha progresado más allá de ese estado, se encuentran en la *forma determinada* de la enfermedad, bien sea ésta cardíaca, la digestiva o la coexistencia de ambas formas. Esta clasificación dicotómica ha sido expandida por la propuesta de Kuschnir de discriminar diferentes estadios de la cardiomiopatía crónica, integrando la información de los síntomas con la de los hallazgos en el ECG y la radiografía de tórax (2). El estado 0 de Kuschnir correspondería a la forma indeterminada, mientras que los estados 1 a 3 corresponderían a las formas más avanzadas de cardiomiopatía chagásica crónica. De acuerdo con esta clasificación, la cardiomiopatía crónica se manifiesta primero por anomalías en el ECG (estadio 1), luego por agrandamiento cardíaco en la radiografía de tórax (estadio 2) y, finalmente, por síntomas de la enfermedad (estadio 3). No se ha propuesto una clasificación paralela para las formas digestivas de la enfermedad.

## 7.2 ESCENARIO DE PREVENCIÓN

La ausencia de cambios electrocardiográficos descarta la cardiomiopatía chagásica crónica en la mayoría de casos con infección crónica (esto es, tiene buena “especificidad”). Además, la medición de trastornos electrocardiográficos en el contexto de esta cardiopatía es confiable y estos hallazgos han sido extensamente validados por estudios de cohortes (después de un seguimiento en el que se registran eventos clínicos). No obstante, el uso de otras herramientas diagnósticas ya bien establecidas en la práctica de la cardiología revela hallazgos anormales en aproximadamente 20% a 30% de los pacientes asintomáticos con ECG normal, significativamente, más de lo que fue encontrado entre controles seronegativos. Esta tasa de anormalidades, de magnitud similar a la de los pacientes que desarrollan enfermedad clínica, representa un desafío al valor de la clasificación convencional para detectar enfermedad subclínica (esto es, a su “sensibilidad y valor pronóstico negativo”). Se ha visto que el ECG y, especialmente, las radiografías de tórax, pueden no detectar casos con anormalidades cardíacas sutiles, pero con potencial relevancia para el pronóstico.

Dado que la cardiomiopatía chagásica crónica evoluciona lentamente, contar con herramientas diagnósticas más sensibles puede ser importante para los adultos jóvenes con infección crónica. De este modo, pueden aumentarse las oportunidades y la ventana de tiempo para la prevención de la enfermedad. Algunas veces, esta cardiopatía se manifiesta como muerte súbita cardíaca, enfermedad cerebro vascular o embolismo pulmonar, sin síntomas precedentes. La mayoría de los pacientes con deterioro clínico rápido, en quienes se han hecho estudios diagnósticos previos, han mostrado anormalidades en el ECG. Sin embargo, no se han identificado aún factores de predicción de dicho curso de la enfermedad en pacientes asintomáticos con ECG normal. Aunque estos eventos devastadores son relativamente infrecuentes en la infección crónica asintomática (se estima que la muerte repentina ocurre en 2 de 1.000 personas/año), constituyen una causa potencialmente prevenible de pérdida de años de vida productivos para los países endémicos.

En la práctica clínica, las pruebas de alta especificidad se utilizan para confirmar el diagnóstico de las enfermedades (por ejemplo, la serología Western blot para confirmar el diagnóstico de infección por VIH). En contraste, las pruebas de alta sensibilidad son utilizadas para el tamizaje de las enfermedades con el fin de descartarlas (por ejemplo, las pruebas serológicas en bancos de sangre que evitan la transfusión de productos de infectados, asumiendo el costo que conlleva descartar las donaciones con resultados

falsos-positivos). Así las cosas, tenemos dos aspectos importantes para nuestro panorama de prevención. Primero, los clínicos que hacen un tamizaje de cardiomiopatía chagásica crónica subclínica podrían estar usando pruebas diagnósticas insuficientemente sensibles. Segundo, persiste la necesidad de contar con una sola prueba que sea simple de realizar, no costosa y muy sensible (esto es, que permita identificar todos los casos positivos durante el estado temprano de la enfermedad), y así poder descartar aquellos pacientes con bajo riesgo. Las implicaciones de estas limitaciones son muy importantes cuando se propone hacer un tamizaje de la población general, en la cual la prevalencia esperada de la enfermedad es mucho más baja que en los centros de referencia.

¿Por qué estos abordajes, que parecerían menos que óptimos para hacer la clasificación, continúan en uso en el escenario de la prevención? No hay una explicación simple, pero hay varias razones que explican la falta de una evaluación a fondo del concepto de la “forma indeterminada” de la fase crónica. Primero, la importancia para el pronóstico de los hallazgos cardíacos subclínicos (esto es, las anormalidades diagnósticas demostradas en pacientes asintomáticos con ECG normal sometidos a otras pruebas diagnósticas) no ha sido aún bien establecida. Segundo, la eficacia del tratamiento preventivo sigue siendo incierta (ver más adelante). Estas dos brechas de conocimiento están interrelacionadas, pues el producido y los costos de realizar exámenes diagnósticos adicionales sólo se justifica si, en presencia de resultados positivos, los médicos inician o modifican un tratamiento.

Actualmente, los médicos a cargo de estos pacientes están divididos frente a la idea de usar o no las pruebas más sensibles disponibles (por ejemplo, ecocardiograma, monitoreo de ECG continuo para trastornos del ritmo o monitoreo electrocardiográfico continuo de Holter). Otras pruebas con potencial importancia para el pronóstico podrían ser los marcadores de carga parasitaria, la respuesta de los huéspedes a ésta, o la predisposición genética para el deterioro clínico. La controversia se torna aún más importante a la hora de decidir si se debe prescribir o no la terapia disponible para prevenir el progreso de la enfermedad.

El esquema de clasificación de Kuschnir es lo suficientemente sensible para identificar la mayoría de los casos de la enfermedad y el pronóstico de los casos se correlaciona aceptablemente con esta escala ordinal. El principal desafío en este escenario tiene que ver con el tratamiento.

Cuando los pacientes infectados se tornan sintomáticos (cuando desarrollan cardiomiopatía chagásica crónica), su pronóstico parece ser peor que en otras cardiomiopatías dilatadas con compromiso cardíaco similar. Al menos dos tercios de las muertes en pacientes con esta cardiopatía pueden considerarse muertes súbitas cardiacas (es decir, precipitadas por arritmias). Varios estudios de cohorte han identificado factores de predicción de desenlaces adversos de manera consistente. Estos incluyen sexo masculino, progreso clínico, cambios complejos o avanzados del electrocardiograma, y signos de disfunción sistólica cardíaca (es decir, compromiso de la función de bombeo cardíaco). Estos marcadores han sido incorporados en una escala de predicción de riesgo validada para pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica.

Los cambios clínicos son factores pronósticos más sólidos para la mortalidad que las anormalidades detectadas por las pruebas diagnósticas. Aunque en general, la determinación del pronóstico en casos de cardiomiopatía chagásica crónica avanzada no es un problema mayor para los médicos, la clasificación de Kuschnir podría no discriminar con suficiente precisión el riesgo de dicha cardiomiopatía clínicamente evidente (es decir, tendría una baja confiabilidad como instrumento de medición).

Un problema mayor en el escenario de tratamiento continúa siendo el de aliviar los síntomas, prevenir las complicaciones mayores de la enfermedad (particularmente, la muerte cardíaca súbita) y mejorar la calidad de vida de los pacientes gravemente enfermos. Obviamente, el determinar con mayor precisión el pronóstico sería mucho más importante para el clínico, si este contara con la posibilidad de modificar el curso de la infección con mayor éxito que en la situación actual.

### 7.3 ¿SON ÚTILES LOS TRATAMIENTOS DISPONIBLES?

Un tratamiento exitoso requiere usualmente del suficiente entendimiento de la enfermedad y su pronóstico, así como de la disponibilidad de opciones terapéuticas efectivas y accesibles para quienes las necesitan. Infortunadamente estas condiciones no se han dado para la mayoría de pacientes con infección crónica por *T. cruzi*.

La decisión más importante que enfrentan los clínicos hoy en día es la de si se debe prescribir o no un tratamiento contra el parásito (terapia tripanocida). Como se mencionaba antes, persiste la controversia entre tratar o no tratar, la que se deriva de la

incertidumbre sobre si la relación riesgo/beneficio de la terapia tripanocida respalda la mera factibilidad biológica para decidir prescribirlo.

Se sabe que los parásitos juegan un papel causal en el desarrollo de la cardiomiopatía chagásica crónica, y que la terapia tripanocida puede curar las infecciones agudas y reducir los marcadores de la infección por *T. cruzi* en escolares infectados crónicamente. Sin embargo, la evidencia de que dicha terapia previene la progresión de la cardiomiopatía chagásica crónica en las personas con infección crónica continúa siendo débil. Aún no se ha demostrado una reducción de las manifestaciones clínicas en adultos crónicamente infectados que recibieron terapia tripanocida en experimentos clínicos de asignación aleatoria y controlados (en los cuales pacientes de similares características y pronóstico reciben o no el tratamiento de interés, por asignación al azar), el tipo de estudio considerado como la herramienta estándar para evaluar el efecto de los tratamientos con eficacia incierta o desconocida.

Los datos sobre los desenlaces de la infección crónica por *T. cruzi* con mayor relevancia para los pacientes (tales como el progreso hacia enfermedad sintomática, muerte, etc.) se han registrado en estudios “observacionales” o “no experimentales”. Se considera que estos estudios poseen menor peso (o son de menor “jerarquía” en la escala de evidencia científica, principalmente por las diferencias subyacentes en el pronóstico de los grupos expuestos o no al tratamiento de interés). Como información acumulada, los resultados de los estudios observacionales de mayor calidad son prometedores. De hecho, uno de esos estudios ha informado una reducción de 75% del progreso clínico en personas que recibieron terapia tripanocida comparadas con individuos (de diferentes características) que no fueron tratados. Sin embargo, esta información no podría considerarse concluyente, no sólo por las debilidades en su diseño, sino por la falta de concordancia con otros estudios similares.

La reducción en los marcadores de infección tampoco se ha demostrado en adultos tratados en el contexto de ensayos aleatorios controlados con placebo. Las inferencias de los estudios observacionales sugieren que dicha reducción (por ejemplo, seroconversión negativa) puede ocurrir, pero puede tomar, por lo menos, 10 años para hacerse evidente. La falta de respuesta puede deberse a la resistencia de los parásitos a la droga o a la poca respuesta al cambio del tipo de marcadores evaluados. Aunque los ensayos clínicos controlados con placebo que evaluaron el efecto de terapia tripanocida en escolares mostraron reducciones en pruebas serológicas especializadas, la serología convencional mostró poca o ninguna diferencia. No existen reportes de ensayos controlados con

placebo sobre la terapia tripanocida en adultos usando los marcadores de infección más nuevos.

Algunos clínicos se sienten cómodos prescribiendo terapia tripanocida con base en su fuerte factibilidad biológica, en los buenos resultados en marcadores de infección en experimentos clínicos en niños y en los resultados clínicos de estudios observacionales seleccionados. Sin embargo, la eficacia demostrada en las variables relacionadas con el parásito (desenlaces “sustitutos”) en niños puede no traducirse en una reducción de resultados importantes para el paciente (desenlaces “definitivos”, como muerte, hospitalizaciones, etc.) en un estado más tardío de la infección. Existen muchos y notorios ejemplos en el campo de la cardiología, en los cuales no se obtuvo ningún beneficio clínico o, incluso, se demostró un resultado adverso en experimentos clínicos controlados, a pesar de la reducción de desenlaces sustitutos (y biológicamente factibles), o de estudios observacionales que muestran beneficio en los desenlaces definitivos. La enfermedad de Chagas, una condición en la cual aún hay muchas preguntas sin resolver, podría no ser la excepción. La decisión sobre la administración de terapia tripanocida debe ser guiada por estudios bien diseñados que provean evidencia concluyente, tal como en las otras áreas de la cardiología clínica.

Las inquietudes acerca de la eficacia de la terapia tripanocida aumentan debido a su alta tasa de efectos secundarios. Alrededor de 30% de los pacientes infectados crónicamente tratados con benznidazol (la forma más estudiada de terapia tripanocida y única recomendada para este escenario en varios países) refiere algún efecto secundario y 16% de los tratamientos se descontinúan por esa razón. El itraconazol, otro agente evaluado en un experimento clínico, posee un mejor perfil de seguridad pero un efecto tripanosomicida más débil.

Otros agentes no han mostrado ser efectivos, no han sido evaluados en experimentos clínicos o no han sido probados para uso clínico. Esto ha resultado en que no exista una recomendación estándar de alguna forma de terapia tripanocida para pacientes adultos con infección crónica por *T. cruzi*. Algunos pacientes reciben esta terapia cuando, a juicio de sus médicos, se considera que esta opción sería beneficiosa. En este caso, los médicos deben ser cuidadosos en advertir a sus pacientes de los posibles efectos secundarios, vigilar la seguridad del tratamiento e informarles la manera como evaluarán la eficacia del tratamiento.

## 7.4 ESCENARIO DE TRATAMIENTO

Los médicos que atienden pacientes con enfermedad manifiesta enfrentan varios desafíos. Dada la incertidumbre sobre la relación riesgo/beneficio de la terapia tripanocida, los médicos pueden recurrir a los tratamientos no específicos que se prescriben rutinariamente en otras formas de enfermedad cardíaca o digestiva. Dichos tratamientos de soporte (los prescritos para evitar un mayor deterioro de la función cardíaca) incluyen el uso de otro tipo de medicamentos (no tripanosomicidas) y otras intervenciones no farmacológicas (como cambios en el estilo de vida o dieta).

Infortunadamente, son pocos los estudios controlados que han evaluado la eficacia de la terapia coadyuvante en pacientes con cardiopatía chagásica crónica. La mayoría de la información se deriva de series de casos, resaltando las que han evaluado la eficacia de la amiodarona en la supresión de arritmias y la prevención de muertes súbitas. De otro lado, la extrapolación de la sólida evidencia disponible para el tratamiento de otras cardiomiopatías podría dar soporte al uso de tratamientos similares para la cardiopatía chagásica crónica sintomática. Algunos ejemplos incluyen intervenciones no farmacológicas y medicamentos tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptores beta adrenérgicos, espironolactona, digital, diuréticos y amiodarona (intervención con la que se ha documentado una reducción de la muerte súbita en otras formas de la enfermedad cardíaca). Esta evidencia aplicaría al escenario de la cardiopatía chagásica crónica en la medida en que su extrapolación sea biológicamente factible. El uso de estos tratamientos probablemente sea más aceptable a medida que progresa la cardiopatía. Sin embargo, persiste la necesidad de documentar su relación costo/beneficio en la población general con cardiopatía chagásica crónica.

El descubrimiento de la pluripotencialidad de células madre de médula ósea (*bone marrow cells*) de adultos, ha abierto nuevas perspectivas para el tratamiento de enfermedades crónicas degenerativas para las cuales no hay tratamiento efectivo disponible. Este es el caso de la cardiopatía chagásica crónica. La enfermedad progresiva debilita al paciente hasta un estado clínico en el que el trasplante de corazón es la única opción de tratamiento. El trasplante de corazón en pacientes chagásicos, considerando sus altos costos económicos y su tasa de fracasos, no es una opción accesible para la mayoría de los pacientes.

Estudios en modelos animales indicaron que el trasplante de células madre de médula ósea podría resultar en un efecto benéfico para el tratamiento de la miocarditis chagásica

crónica. El primer caso de trasplante de células de medula ósea al miocardio de un paciente con falla cardíaca debido a la enfermedad de Chagas, fue reportado en el año 2004 en el hospital Santa Isabel, en Salvador, Brasil. En él se señaló una mejoría en las funciones cardíacas. Este estudio ha sido seguido por otro que incluyó 30 pacientes con falla cardíaca crónica debido a enfermedad de Chagas, clase funcional de la NYHA III y IV. Los resultados preliminares indican que no hubo ninguna complicación en los procedimientos y el impacto sobre la mejoría de la función cardíaca se encuentra en fase de seguimiento. Otro estudio aleatorio, multicéntrico fase II (14 instituciones), está siendo realizado en Brasil, patrocinado por el ministerio de salud. Claramente, esta terapia no pretende curar la infección por *T. cruzi*, pero intenta disminuir el daño cardíaco causado por la infección crónica.

## 7.5 SUFICIENCIA DE LA ATENCIÓN OFRECIDA

Pese al poco conocimiento acumulado para guiar el manejo de quienes tienen infección crónica por *T. cruzi*, todos los pacientes deben recibir el cuidado estándar y más actualizado para su condición. Esto incluye los procedimientos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos. El énfasis en estos tres elementos del manejo clínico varía para cada escenario y entre diferentes pacientes dentro de un mismo escenario. Aunque las autoridades de salud pública en muchos países endémicos han establecido guías de atención para el cuidado de esta población, no conocemos evaluaciones formales sobre la adherencia de los clínicos o los pacientes a ellas.

Las observaciones indirectas sugieren que se carece de estrategias sistemáticas para diagnosticar la infección por *T. cruzi* en las poblaciones en riesgo, negándose así cualquier posibilidad de terapia para prevenir eventuales complicaciones. A una proporción importante de personas con infección por *T. cruzi* se les hace el diagnóstico por primera vez con la aparición de los síntomas de cardiopatía chagásica crónica o después de una muerte cardíaca súbita.

Situaciones análogas a ésta en la práctica clínica serían el desarrollo de cáncer de cuello uterino en mujeres, en quienes nunca se realizaron estudios citológicos o la ocurrencia de un infarto de miocardio en personas que nunca conocieron sus valores de presión sanguínea o colesterol. Aunque las políticas para el tamizaje en comunidades para diferentes condiciones crónicas, como cáncer o arteriosclerosis, varían entre países, vale decir que, con pocas excepciones, el tamizaje para la infección por *T. cruzi* es

comparativamente mínimo. Dado que la infección por *T. cruzi* afecta principalmente a las personas socialmente más vulnerables en países de bajos ingresos, el acceso al tamizaje serológico resulta de la más alta prioridad, siendo la puerta de entrada para quienes puedan necesitar algún tipo de cuidado adicional. Infortunadamente, existe una importante brecha entre el número de pruebas de diagnóstico realizadas y el número de personas que las necesitan, tanto en países endémicos como no endémicos en donde reside una gran cantidad de latinoamericanos de nacimiento (como España y Estados Unidos). A la fecha, el acceso al diagnóstico de la infección por *T. cruzi* está lejos de ser sistemático y suficientemente extensivo.

Una vez establecido el diagnóstico de la infección por *T. cruzi*, deberían seguir un diagnóstico y una clasificación de la cardiopatía chagásica crónica. Sin embargo, no existe información que indique con qué frecuencia se da esta práctica. La experiencia de varios investigadores sugiere que los clínicos que ven pacientes con infección diagnosticada ordenan un ECG regularmente y pruebas diagnósticas adicionales sólo ocasionalmente. Tanto la disponibilidad de los recursos como la gravedad clínica de los casos son factores determinantes de los patrones en el cuidado del paciente infectado.

El diagnóstico de cardiopatía chagásica crónica en pacientes infectados es más común que el diagnóstico de la infección por *T. cruzi* en personas en riesgo. Esto tiene serias implicaciones para la continuidad y cobertura del cuidado clínico en los escenarios de prevención y tratamiento. Los pacientes infectados asintomáticos deben tratarse como casos índices y como punto de partida para una exploración más profunda del medio sociocultural en el cual ellos viven y trabajan. Esto incluye el tamizaje serológico de sus familiares (y posiblemente de sus vecinos), así como la consejería y asistencia en su lugar de trabajo para prevenir la discriminación y el retiro prematuro o forzado del trabajo.

Los individuos con infección crónica asintomáticos necesitan un seguimiento periódico, idealmente de acuerdo con su riesgo individual. Se desconoce en qué medida se da esta práctica, pero probablemente sea inadecuada, como se puede inferir del gran número de pacientes a quienes se les diagnostica cardiopatía chagásica crónica y que no habían recibido un cuidado regular previamente. El mayor desafío para los pacientes sintomáticos es asegurar que su tratamiento sea suficientemente extenso. La frecuencia con que se prescribe la terapia no tripanosomicida de soporte (adyuvante) a esta población también se desconoce. Las desventajas sociales de los pacientes con cardiopatía chagásica crónica pueden empeorar la cobertura, suficiencia y continuidad de su tratamiento, aumentando innecesariamente la carga de la enfermedad.

Los centros de referencia estructurados que ofrezcan un cuidado extensivo para estos pacientes son una clara ventaja. No obstante, estos centros son escasos para la magnitud de la infección por *T. cruzi* y están ubicados casi exclusivamente en centros de cuidado terciario en capitales de provincias o países, lo cual amplía la brecha entre la oferta de cuidado clínico y quienes lo necesitan. El gran desafío está en poder contar con mecanismos sostenibles y resultados medibles para mejorar el diagnóstico y tratamiento de la población con infección crónica.

## 7.6 EL CAMINO FUTURO

La discusión anterior resalta las varias brechas existentes en el conocimiento actual, cuya solución permitirá aumentar la capacidad de los sistemas de salud para reducir la carga de la cardiopatía chagásica crónica en personas con infección crónica por *T. cruzi*. Un buen cuidado clínico empieza con un abordaje sistemático, eficiente, válido, extensivo y ampliamente accesible para el diagnóstico de la infección en las poblaciones en riesgo.

Para el escenario de prevención, se necesita una evaluación formal “cabeza a cabeza” del rendimiento de las herramientas tradicionales frente a las más nuevas, para el tamizaje diagnóstico de alteraciones tempranas cardíacas y viscerales. También se necesita validar los marcadores de eventos adversos propuestos más recientemente. Simultáneamente, se requiere conocer el valor de la terapia tripanosomicida disponible y poder predecir quiénes pueden obtener beneficio y tolerar adecuadamente este tratamiento.

Debe facilitarse la evaluación de los tratamientos desarrollados más recientemente y construir puentes más oportunos entre la investigación básica, clínica y el cuidado de pacientes. Se requieren también marcadores para tamizar la enfermedad subclínica, con los que se pueda simultáneamente demostrar la respuesta a la terapia, a fin de informar a los pacientes del cambio en su condición luego de ser tratados. Hay necesidad también de estimar la magnitud de la cobertura, la suficiencia y la calidad de la clasificación clínica de los pacientes asintomáticos, así como la continuidad del seguimiento que ellos reciben. También se requiere evaluar la proporción de pacientes que desarrollan cardiopatía chagásica crónica sintomática con o sin atención previa.

El escenario de tratamiento se beneficiará enormemente de la identificación de intervenciones eficaces que sean específicas para esta cardiopatía. Pero, al mismo tiempo, debe haber una evaluación de la cobertura, la suficiencia y la sustentación de los

medicamentos coadyuvantes y otras formas de tratamiento y consejería. Sólo mediante la obtención de dicha información, será posible organizar, priorizar y evaluar las acciones que puedan ofrecer la mejor atención a quienes más se beneficien de ella.

## 7.7 NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN

- Establecer consenso sobre los estadios clínicos de la infección crónica y de la enfermedad.
- Desarrollar nuevos marcadores que permitan vigilar la enfermedad subclínica y demostrar la respuesta a la terapia, con el fin de informar a los pacientes el cambio de su condición después del tratamiento.
- Evaluar el funcionamiento de las herramientas de diagnóstico nuevas y tradicionales para evaluar los problemas cardíacos y viscerales tempranos.
- Validar los nuevos marcadores propuestos para la predicción de desarrollo de desenlaces clínicos.
- Estudiar el valor de la efectividad de la terapia tripanosomicida en adultos crónicos mediante estudios clínicos aleatorios y controlados.
- Vigilar la proporción de pacientes que desarrollan cardiopatía chagásica crónica sintomática con o sin cuidado.
- Identificar intervenciones eficaces y específicas para la cardiopatía chagásica crónica.
- Evaluación del cubrimiento, comprensión y sostenimiento de medicamentos adyuvantes y otras formas de tratamiento.
- Organizar, priorizar y evaluar aquellas acciones que provean el mejor cuidado a los individuos infectados.
- Elucidar el valor terapéutico del uso de células madres en el tratamiento de lesiones cardíacas.
- En países sin transmisión vectorial con individuos infectados o pacientes con o sin lesión orgánica, definir puntos críticos en los programas de educación y servicios de salud locales con disponibilidad de medicamentos y elaborar guías para el tratamiento específico y de soporte.

## 7.8 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- WHO. *Control of Chagas disease. Second report of the WHO expert committee*. WHO technical report series. 905. Geneva: WHO; 2002.
- Kuschnir 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; 45:249–256.
- Lazzari JO, Pereira M, Antunes CM, Guimaraes A, Moncayo A, Chavez DR, Hernandez PO, Macedo V, Rassi A, Maguire J, Romero A. Diagnostic electrocardiography in epidemiological studies of Chagas' disease: multicenter evaluation of a standardized method. *Rev. Panam. Salud Publica* 1998; 4:317–30.
- Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimaraes AC, Sleigh AC, Ramos NB, Mott KE, Weller TH. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation* 1987; 75:1140–5.
- Laranja FS, Dias E, Nobrega, Miranda A. Chagas disease: a clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation* 1956;14:1035–1360.
- Arribada A, Apt W, Ugarte JM. Follow up survey of chagasic cardiopathy in Chile. *PAHO Bull.* 1986; 20(3):245–66.
- Puigbo JJ, Rhode JR, Barrios HG, Suarez JA, Yopez CG. Clinical and epidemiological study of chronic heart involvement in Chagas' disease. *Bull. World Health Organ.* 1966; 34:655–69.
- Marin-Neto JA, Almeida Filho OC, Pazin-Filho A, Maciel BC. Indeterminate form of Chagas' disease. Proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy. *Arq. Bras. Cardiol.* 2002; 79:623–7.
- Rassi A, Rassi SG. Sudden death in Chagas' disease. *Arq. Bras. Cardiol.* 2001;76:86–96.
- Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 1997; 60:187–93.
- Guerrero L, Carrasco H, Parada H, Molina C, Chuecos R. Ventricular mechanics and cardiac arrhythmias in patients with chagasic and primary dilated cardiomyopathy. Echo-electrocardiographic follow-up. *Arq. Bras. Cardiol.* 1991; 56:465–69.
- Rassi A, Rassi SG. Sudden death in Chagas' disease. *Arq. Bras. Cardiol.* 2001; 76:86–96.
- Bestetti RB. Predictors of unfavourable prognosis in chronic Chagas' disease. *Trop. Med. Int. Health* 2001; 6:476–83.
- Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Ruiz VB, Armenti H. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart* 2004; 90:655–60.

- Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90:3098–102.
- 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.
- Higuchi ML, De Moraes CF, Pereira Barreto AC, Lopes EA, Stolf N, Bellotti G, Pileggi F. The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies. *Clin. Cardiol.* 1987; 10:665–70.
- Sosa S, Segura EL, Velazquez E, Ruiz AM, 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 AO, Travassos LR, de Andrade SS, de Andrade JG, Martelli CM. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996; 348:1407–13.
- Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; CD003463.
- Collins R, MacMahon S. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity. I: Clinical trials. *Lancet* 2001; 357:373–80.
- Villar JC. Desenlaces clínicos de sujetos con infección crónica por *Trypanosoma cruzi* tratados o no con agentes tripanocidas. Un metaanálisis de estudios observacionales. *MEDUNAB* 2002; 5:166–73.
- 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.
- The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321:406–12.
- Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr., Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA, Gheorghiadu M. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:1541–7.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks

and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321–33.

- ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345:669–85.
- Carrasco HA, Vicuna AV, Molina C, Landaeta A, Reynosa J, Vicuna N, Fuenmayor A, Lopez F. Effect of low oral doses of disopyramide and amiodarone on ventricular and atrial arrhythmias of chagasic patients with advanced myocardial damage. *Int. J. Cardiol.* 1985; 9:425–38.
- Carrasco HA, Vicuna AV, Molina C, Landaeta A, Reynosa J, Vicuna N, Fuenmayor A, Lopez F. Effect of low oral doses of disopyramide and amiodarone on ventricular and atrial arrhythmias of chagasic patients with advanced myocardial damage. *Int. J. Cardiol.* 1985; 9:425–38.
- Guyatt GH, Devereaux PJ. A review of heart failure treatment. *Mt. Sinai J. Med.* 2004; 71:47–54.
- Connolly SJ. Meta-analysis of antiarrhythmic drug trials. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84:90R-93R.
- Soares MB, Lima RS, Rocha LL, Takyia CM, Pontes-de-Carvalho L, de Carvalho AC, Ribeiro-dos-Santos R. 2004. Transplanted bone marrow cells repair heart tissue and reduce myocarditis in chronic chagasic mice. *Am. J. Pathol.* 164(2):441–7.
- Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Pinho-Filho JA, Mota A, Almeida AJ, Carvalho C, de Carvalho HG, de Oliveira AD, Ribeiro-dos-Santos, R. 2004. Bone marrow cell transplantation to the myocardium of a patient with heart failure due to Chagas' disease. *Arq. Bras. Cardiol.* 82(2):185–7, 181–4.

# Chagas

## 8. Descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes con actividad anti-*T. cruzi*

Las drogas que actualmente se usan para el tratamiento de la enfermedad de Chagas son compuestos nitro heterocíclicos: un nitrofurano, nifurtimox (Lampit® Bayer) y benznidazole, un derivado del nitroimidazol (Rochagan®, Radanil®, Roche), cuyas actividades anti-*T. cruzi* fueron descubiertas empíricamente hace tres décadas. Nifurtimox actúa en la vía de la reducción del grupo nitro para generar radicales nitroanión, los cuales reaccionan para producir metabolitos reducidos de oxígeno altamente tóxicos (por ejemplo: anión superóxido y peróxido de hidrógeno). Se ha observado que *T. cruzi* es deficiente en mecanismos de desintoxicación para los metabolitos del oxígeno, particularmente el peróxido de hidrógeno, y es así, más sensible al estrés oxidativo que las células de los vertebrados. El benznidazol parece actuar en la vía de un mecanismo diferente (estrés reductivo), el cual involucra la modificación covalente de macromoléculas por intermediarios de nitro reducción. Estos descubrimientos han conllevado a la importante conclusión de que las actividades antiparasitarias de estos compuestos están íntimamente relacionadas con su toxicidad para el huésped humano.

El nifurtimox y el benznidazol poseen una actividad importante y bien documentada en la fase aguda (aproximadamente el 80% de cura parasitológica en pacientes tratados). Sin embargo, en la fase indeterminada y en la forma crónica de la infección es menos concluyente. Igualmente, hay información que indica que la eficacia de estas drogas varía según el área geográfica, probablemente debido a diferencias en la susceptibilidad de la droga entre diferentes cepas de *T. cruzi*. Además, los efectos secundarios comunes, incluyendo anorexia, vómito, polineuropatía periférica y dermatopatía alérgica, los cuales pueden en algunos casos llevar a la discontinuación del tratamiento, parecen ser más frecuentes y graves en individuos adultos.

Aunque ahora existe un consenso general de que el tratamiento antiparasitario debe darse a todos los individuos seropositivos para reducir o eliminar su carga parasitaria, muchos autores todavía poseen fuertes opiniones con respecto al uso del nifurtimox o el benznidazol en pacientes crónicos, debido a un desfavorable perfil de riesgo/beneficio de estas drogas. Las razones que pueden explicar la gran diferencia en la eficacia antiparasitaria de los compuestos nitro heterocíclicos entre la fase aguda y la crónica no es clara aún, pero pueden estar relacionadas con propiedades farmacocinéticas inadecuadas de las drogas para tratar las infecciones crónicas. Esto ha llevado a la conclusión de la necesidad de descubrir nuevas drogas con un perfil farmacológico diferente. Se han utilizado diversas dianas moleculares para tratar de identificar potenciales moléculas con propiedades antiparasitarias.

## 8.1 INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DEL ERGOSTEROL

*T. cruzi* requiere esteroides específicos para la viabilidad celular y proliferación. Lamentablemente, los inhibidores de la biosíntesis del ergosterol comercialmente disponibles, como cetoconazol, itraconazol o terbinafina, no son lo suficientemente poderosos para eliminar *T. cruzi* de animales o humanos infectados crónicamente, o para detener el progreso de la enfermedad. Sin embargo, los nuevos derivados del triazol, los cuales son potentes inhibidores selectivos de la C14 esteroil demetilasa (un citocromo P-450, CYP51) como D0870 (Zeneca Pharmaceuticals) y posaconazol (SCH 56592, Schering-Plough Research Institute), mostraron ser capaces de inducir cura parasitológica radical en modelos de ratón de la fase crónica y la aguda de la enfermedad de Chagas. Estudios recientes con posaconazol han demostrado que su actividad anti-*T. cruzi* es mucho menos dependiente del interferón- $\gamma$  que la del benznidazol.

Existen otros triazoles como el TAK-187, que posee una actividad fungicida de amplio espectro y una potente y selectiva actividad anti-*T. cruzi in vitro*. Este compuesto es también capaz de curar infecciones, tanto crónicas como agudas, en ratones, incluso cuando la cepa de infección es resistente al nitrofurano y al nitroimidazol. En trabajos recientes se ha demostrado que este compuesto es superior al benznidazol, al prevenir el daño cardíaco en un modelo murino de enfermedad de Chagas. El UR-9825 es otro potente inhibidor de la C14 esteroil demetilasa de hongos y protozoos, con importante actividad anti-*T. cruzi in vitro*. La vida media de este inhibidor en el ratón es muy corta (<0.5 horas), lo cual imposibilita los estudios *in vivo* en este modelo animal. Al trabajar en un modelo canino, se ha demostrado que el compuesto tiene una actividad curativa en infecciones estabilizadas con la cepa virulenta Y de *T. cruzi* y con aparente baja toxicidad, aunque se encontró resistencia a la droga en la cepa Berenice-78. Finalmente, el ravuconazol (BMS 207,147; Bristol-Myers Squibb) también ha mostrado ser muy activo contra *T. cruzi in vitro*, pero su actividad *in vivo* en ratones fue limitada, probablemente debido a las inadecuadas propiedades farmacocinéticas en este modelo animal.

La mayoría de los compuestos mencionados han completado buena parte del desarrollo preclínico y clínico humano siendo el más avanzado el posaconazol, que ha sido recientemente registrado como agente antimicótico sistémico en los EUA, Unión Europea y Australia. Por lo tanto, sería factible proponer la evaluación de dichos compuestos en humanos como agentes anti-*T. cruzi*. A pesar de que todos estos compuestos han pasado por los estudios de farmacocinética y seguridad en humanos sin mayores efectos adversos, para la evaluación en humanos infectados con *T. cruzi* se debe tener en cuenta

que dichos compuestos pertenecen a una clases química con potencial efecto cardiotoxico (prolongación de intervalo QTc). Este potencial efecto de clase tendrá que tenerse en cuenta para el diseño de estudios clínicos humanos, particularmente, en lo que se refiere a seguridad en pacientes con alteraciones cardiacas. Otro aspecto que debe tenerse en cuenta es la complejidad de la síntesis química de algunas de estas moléculas, así como el hecho de que son compuestos fuertemente protegidos por patentes, lo que dificulta su acceso para la evaluación clínica humana.

Otro grupo prometedor dentro de los inhibidores de síntesis de ergosterol son los inhibidores de la escualeno sintetasa (SQS). La SQS es el primer paso comprometido en la biosíntesis del esterol y ha sido objeto de un intenso estudio para la búsqueda de agentes reductores del colesterol en humanos. Esta enzima se ha validado químicamente como un blanco terapéutico en *T. cruzi* y *Leishmania mexicana*. Además, en estos estudios se ha demostrado que dos derivados de la quinuclidina inhibidores de la SQS, actualmente en desarrollo como agentes reductores de colesterol y triglicéridos en humanos por Eisai Company (E5700 y ER-119884), poseen actividad anti-*T. cruzi* y uno de ellos (E5700) fue capaz de proveer protección total contra la muerte y el supresión completa de la parasitemia en un modelo de ratón de la enfermedad aguda, cuando se formuló oralmente. Sin embargo, la necesidad de algunos órganos de mamíferos (ej.: gonadas) de una abundante fuente de colesterol endógeno puede ser una limitación significativa para el uso prolongado de los inhibidores SQS actualmente disponibles y, probablemente, tendrán que desarrollarse inhibidores parásito-específicos. Avances en este sentido se han descrito recientemente, con el clonamiento y expresión heteróloga del gen que codifica para la SQS de *T. cruzi*, lo que ha permitido obtener una versión soluble y completamente activa de la misma en cantidades apropiadas para ensayar gran numero de potenciales inhibidores: tal preparación ha permitido, en efecto, identificar inhibidores es específicos de la enzima del parásito, que ahora pueden ser desarrollados como agentes anti-*T. cruzi*.

Otra diana molecular es la oxidoescualeno ciclasa (OSC, lanoesterol sintetasa). Una reciente patente (Patente en U.S. WO0076316) clama el uso de los inhibidores de la oxiesqualeno ciclasa como agentes quimioterapéuticos para el tratamiento específico de infecciones parasitarias, incluso la enfermedad de Chagas. Se ha informado sobre moléculas con actividad y selectividad antiparasitaria *in vitro*. Sin embargo, no existe evidencia de su actividad *in vivo*.

## 8.2 INHIBIDORES DE LA PROTEASA DE CISTEÍNA (CRUZIPAÍNA)

*T. cruzi* posee una cathepsina L similar a una proteasa de cisteína llamada cruzipaína, también conocida como cruzipain, gp51/57, la cual es responsable de la mayor actividad proteolítica de todos los estadios del ciclo de vida del parásito. Inhibidores selectivos de esta proteasa bloquean la proliferación de epimastigotes extracelulares y amastigotes intracelulares y evitan la metacicloogénesis (transformación de epimastigotes a tripomastigotes meta cíclicos) *in vitro*, lo que indica que la enzima realiza funciones especiales para la supervivencia y el crecimiento del parásito.

Los inhibidores selectivos de cruzipain, como N-metil-piperazina-urea-F-hF-vinil-sulfona-fenil, también conocido como CRA-3316 o K-777, son capaces de reducir los niveles de parasitemia y prolongar la supervivencia con mínima toxicidad en modelos de ratón con enfermedad de Chagas crónica y aguda. Estudios mas recientes han indicado que K-777 puede prevenir daño cardiaco en un modelo canino de enfermedad de Chagas. Sin embargo, no hay evidencia publicada de cura parasitológica inducida por este tipo de compuestos en ningún modelo animal. En el 2002, Celera Genomics anunció que el instituto *One World Health* y los *National Institutes of Health* habían iniciado el desarrollo del K-777 como un nuevo tratamiento potencial para la enfermedad de Chagas, pero en el 2005 este desarrollo fue descontinuado por IOWH, citando problemas de hepatotoxicidad y dificultades en la síntesis del compuesto (<http://www.oneworldhealth.org/diseases/chagas.php>). Recientemente, se han identificado otros tipos de inhibidores de la cruzipaína, con una actividad potente y selectiva contra *T. cruzi in vitro*. La naturaleza no-peptídica de esta serie de compuestos, su pequeño tamaño y bajo costo, los hacen prototipos prometedores para el desarrollo de drogas.

## 8.3 INHIBIDORES DEL METABOLISMO DEL PIROFOSFATO

Los tripanosomátidos contienen organelas especializadas, denominados acidocalcisomas, los cuales están involucrados en el almacenamiento de pirofosfato y otros polifosfatos de cadena corta y cationes divalentes (principalmente  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ ). La toma y extrusión de  $\text{Ca}^{2+}$  desde la matriz acidocalcisomal es regulada por una serie de mecanismos, incluyendo la  $\text{Ca}^{2+}$  ATPasa, un translocador de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  y bombeadores de  $\text{H}^+$  dependiente de ATP y pirofosfato. Los polifosfatos de cadena corta están involucrados en la respuesta de estos microorganismos al estrés ambiental, la osmorregulación y la transducción de energía. Los bisfosfonatos (análogos metabólicamente inertes del pirofosfato) son usados

para el tratamiento de trastornos de la resorción ósea; se acumulan selectivamente en el parásito y pueden inhibir enzimas relacionadas en las reacciones orgánicas e inorgánicas de pirofosfato, como la catalizada por la farnesil-pirofosfato sintetasa (FPPS), escualeno sintetasa o pirofosfatasa de bombeo de protones. Los N-alkil-bifosfonatos, inhibidores específicos de FPPS, poseen una actividad potente y selectiva contra *T. cruzi*, *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, aunque se han reportado curas parasitológica radicales en modelos murinos de leishmaniasis cutánea usando pamidronato, ninguna cura fue reportada en un modelo de ratón de enfermedad de Chagas aguda usando un compuesto mas potente como el risedronato, probablemente debido a la naturaleza diseminada de la infección y los cortos periodos de tratamiento usados. Así, los bisfosfonatos son compuestos prometedores para la quimioterapia anti-tripanosomátidos pero, aunque actualmente se usan para el tratamiento de la osteoporosis, su uso potencial como agentes antiparasitarios puede requerir nuevas formulaciones farmacológicas (incluso prodrogas) con propiedades farmacocinéticas apropiadas.

#### 8.4 INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS Y EL METABOLISMO DE LA TRIPANOTIONA

Muchos grupos de investigación, usando enfoques complementarios, han identificado las enzimas involucradas en la síntesis y el metabolismo redox de la tripanotiona (N<sup>1</sup>, N<sup>8</sup>-bis (glutacionil)-espermidina) como un blanco quimioterapéutico potencial. Esta ruta bioquímica es única en los protozoos quinetoplástidos, donde reemplaza a la glutatona y la glutatona reductasa en estas células intracelulares del sistema tiol-redox, haciéndolo un blanco prometedor para quimioterapia antiparasitaria. Los genes de todas las enzimas de esta vía han sido clonados y expresados, y la estructura 3D de estas proteínas se ha determinado mediante cristalografía de rayos X. También, muchas de las enzimas de esta ruta, incluso la tripanotiona reductasa y la tripanotiona sintetasa, se han validado genéticamente. El diseño y las pruebas de inhibidores específicos está en progreso actualmente y muchas familias de compuestos se han identificado como inhibidores específicos para tripanotiona reductasa y agentes tripanocidas *in vitro*, pero muy pocos estudios demuestran actividad selectiva *in vivo*. Por ejemplo, la tioridazina, un inhibidor conocido de *in vitro* es capaz de reducir la parasitemia, incrementar la supervivencia y prevenir el daño cardíaco en modelos de ratón de la enfermedad de Chagas aguda, pero no se obtuvo ninguna cura parasitológica y no se ha demostrado que acción de esta droga contra el parásito sea exclusivamente debida a la inhibición de la tripanotiona reductasa.

## 8.5 INHIBIDORES DE LA TOMA DE PURINAS

Los parásitos tripanosomátidos son absolutamente deficientes en la biosíntesis de purinas. En cambio, toman estos compuestos esenciales de su medio de cultivo u hospedero y los incorporan al metabolismo de sus ácidos nucleicos. Una enzima esencial de esta ruta es la hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa (HGPRT), un blanco bioquímico validado en estos organismos. El alopurinol (4-hidroxi-pirazol-(3,4d)-pirimidina) se ha usado por muchas décadas en humanos para el tratamiento de la gota; en los vertebrados, éste es transformado a oxipurinol, un potente inhibidor de la xantina oxidasa. En tripanosomátidos, los cuales son deficientes en xantina oxidasa, el alopurinol actúa como un análogo de purinas y se incorpora, a través de la HGPRT, al ADN del parásito, inhibiendo así la síntesis de ARN y proteínas. Se demostró que el alopurinol es activo en modelos de ratón de enfermedad de Chagas aguda, pero se informaron importantes diferencias en la susceptibilidad a la droga entre diferentes cepas de *T. cruzi*. Sin embargo, la experiencia clínica en humanos no ha mostrado evidencia de que el alopurinol tenga efecto terapéutico.

## 8.6 CONCLUSIONES

Muchos avances en el conocimiento de las funciones bioquímicas y fisiológicas de *T. cruzi*, han identificado potenciales dianas para el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos. Con la decodificación del genoma de *T. cruzi*, hay el potencial de que muchas otras dianas sean identificadas. Sin embargo, el progreso en la identificación de candidatos para drogas ha sido limitado, en parte por la dificultad al acceso de moléculas nuevas en números suficientemente grandes, por la falta de capacidad para su evaluación y por la dificultad de desarrollar programas de optimización química. Con este fin, organizaciones como el TDR, DNDi, IOWH, han establecido colaboraciones con el sector académico y farmacéutico para tener acceso a moléculas, tanto en número como en diversidad, para descubrir candidatos y promover programas de optimización química.

Los inhibidores de la síntesis de esteroides (derivados del triazol), que han completado estudios preclínicos que los validan en modelos animales y estudios clínicos que los validan como potentes fungicidas sistémicos. Sin embargo, la evaluación de estas drogas en pacientes infectados con *T. cruzi* ha sido limitada, por una parte, porque no existen aun acuerdos legales y económicos con las compañías farmacéuticas que originalmente las desarrollaron como antimicóticos y por la falta de una definición de la estrategia

de la evaluación clínica de estos compuestos, la falta de instrumentos adecuados para seleccionar los pacientes que se van a estudiar y las limitaciones de los métodos usados para determinar la cura parasitológica compatibles con un programa de desarrollo clínico de drogas. Con relación a los otros blancos moleculares antes mencionados, por las dificultades encontradas en su desarrollo preclínico y eventualmente clínico, tan sólo se puede esperar que la evaluación clínica de dichas moléculas se pueda materializar en 10 o 15 años.

## 8.7 NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN

- Investigación para encontrar nuevas dianas moleculares para el descubrimiento de nuevas moléculas con potencial anti-*T. cruzi*, basada en la información genética que surgió con base en la decodificación del genoma del *T. cruzi*.
- Investigación para adaptar las dianas moleculares conocidas para las pruebas de moléculas a gran capacidad (*high throughput screening*).
- Investigación para mejorar la capacidad de las pruebas *in vitro* usando parásitos intactos.
- Investigación para desarrollar modelos animales de infección y enfermedad congruentes con el perfil de drogas que respondan a la necesidad de la enfermedad (tratamiento en fase indeterminada o crónica temprana).
- Establecer sistemas que permitan el mejor uso y acceso a compuestos de bibliotecas químicas públicas y privadas.
- Promover la investigación química con fines de optimización molecular de los candidatos con actividad anti-*T. cruzi*.
- Investigación sobre identificación de nuevas moléculas basadas en la exploración de las oportunidades que ofrece la biodiversidad de la región de las Américas.
- Promoción de las redes sur-sur y sur-norte y de alianzas entre el sector público y el privado para el descubrimiento y desarrollo de drogas con fortalecimiento tecnológico de la región.
- Investigaciones para el desarrollo de métodos para evaluar la eficacia de nuevas drogas en animales experimentales y en humanos.
- Investigación farmacológica preclínica subsiguiente a la fase de descubrimiento.
- Fortalecimiento de la capacidad regional para la investigación clínica en relación con el desarrollo de productos.
- Agilizar la aprobación de los medicamentos tripanocidas disponibles, por parte de los organismos reguladores oficiales de cada país.

## 8.8 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Apt, W., A. Arribada, I. Zulantay, G. Sanchez, S. L. Vargas, and J. Rodriguez. 2003. Itraconazole or allopurinol in the treatment of chronic American trypanosomiasis: the regression and prevention of electrocardiographic abnormalities during 9 years of follow-up. *Ann Trop Med Parasitol* 97:23–9.
- Barr, S. C., Warner, K. L., Kornreic, B. G., Piscitelli, J., Wolfe, A., Benet, L. and McKerrow, J. H. 2005. A cysteine protease inhibitor protects dogs from cardiac damage during infection by *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother.* 49: 5160–5161.
- Braga, M. S., L. Lauria-Pires, E. R. Argañaraz, R. J. Nascimento, and A. R. L. Teixeira. 2000. Persistent infections in chronic Chagas disease patients treated with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Rev.Inst.Med.Trop.Sao Paulo* 42:157–161.
- Britto, C., C. Silveira, M. A. Cardoso, P. Marques, A. Luquetti, V. Macedo, and O. Fernandes. 2001. Parasite persistence in treated chagasic patients revealed by xenodiagnosis and polymerase chain reaction. *Mem.Inst.Oswaldo Cruz* 96:823–826.
- Buckner, F. S., J. H. Griffin, A. J. Wilson, and W. C. Van Voorhis. 2001. Potent anti-*Trypanosoma cruzi* activities of oxidosqualene cyclase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:1210–1215.
- Caffrey, C. R., S. Scory, and D. Steverding. 2000. Cysteine proteinases of trypanosoma parasites: novel targets for chemotherapy. *Curr.Drug Targets* 1:155–162.
- Cazzulo, J. J. 2002. Proteinases of *Trypanosoma cruzi*: potential targets for the chemotherapy of Chagas disease. *Curr Top Med Chem* 2:1261–71.
- de Andrade, A. L. S., F. Zicker, R. M. Oliveira, S. A. Silva, A. Luquetti, L. R. Travassos, I. C. Almeida, S. S. S. de Andrade, J. G. Andrade, and C. M. T. Martelli. 1996. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 348:1407–1413.
- de Andrade, A. L. S., F. Zicker, A. Rassi, A. G. Rassi, R. M. Oliveira, S. A. Silva, S. S. S. de Andrade, and C. M. T. Martelli. 1998. Early electrocardiographic abnormalities in *Trypanosoma cruzi*-seropositive children. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 59:530–534.
- Docampo, R. 1990. Sensitivity of Parasites to Free Radical Damage by Antiparasitic Drugs. *Chem.-Biol.Interactions* 73:1–27.
- Docampo, R., and S. N. J. Moreno. 2001. Bisphosphonates as chemotherapeutic agents against Trypanosomatid and Apicomplexan parasites. *Curr.Drug Targets-Infec.Disord.* 1:51–61.
- Du, X., C. Guo, E. Hansell, P. S. Doyle, C. R. Caffrey, T. P. Holler, J. H. McKerrow, and F. E. Cohen. 2002. Synthesis and structure-activity relationship study of potent

- trypanocidal thiosemicarbazone inhibitors of the trypanosomal cysteine protease cruzain. *J. Med. Chem.* 45:2695–2707.
- Ferraz, M. L., Gazzinelli, R. T., Alves, R. O., Urbina, J. A. and Romanha, A. J. 2007. The Anti-*Trypanosoma cruzi* Activity of Posaconazole in a Murine Model of Acute Chagas' Disease Is Less Dependent on Gamma Interferon than That of Benznidazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 51: 1359–1364.
  - Garzoni, L. R., A. Caldera, M. N. L. Meirelles, S. L. de Castro, R. Docampo, G. A. Meints, E. Oldfield, and J. A. Urbina. 2004. Selective in vitro effects of the farnesyl pyrophosphate synthase inhibitor risedronate on *Trypanosoma cruzi*. *Intern.J.Antimicrob.Agents* 23:273–285.
  - Garzoni, L. R., M. C. Waghabi, M. M. Baptista, S. L. de Castro, M. N. L. Meirelles, C. Britto, R. Docampo, E. Oldfield, and J. A. Urbina. 2004. Antiparasitic activity of risedronate in a murine model of acute Chagas' disease. *Intern.J.Antimicrob.Agents* 23:286–290.
  - Guedes, P. M., J. A. Urbina, M. de Lana, L. C. Afonso, V. M. Veloso, W. L. Tafuri, G. L. Machado-Coelho, E. Chiari, and M. T. Bahia. 2004. Activity of the new triazole derivative albaconazole against *Trypanosoma* (Schizotrypanum) *cruzi* in dog hosts. *Antimicrob Agents Chemother* 48:4286–92.
  - Lauria-Pires, L., C. N. de Castro, A. Emanuel, and A. Prata. 1988. Ineffectiveness of allopurinol in patients in the acute phase Chagas of Chagas disease. *Rev.Soc.Bras.Med. Trop.* 21:79–0.
  - Montalvetti, A., B. N. Bailey, M. B. Martin, G. W. Severin, E. Oldfield, and R. Docampo. 2001. Bisphosphonates are potent inhibitors of *Trypanosoma cruzi* farnesyl pyrophosphate synthase. *J.Biol. Chem.* 276:33930–33937.
  - Rassi, A., Luquetti, A. O., Rassi, A., Jr., Rassi, G. G., Rassi, S. G., D. A. Silva IG and Rassi, A. G. 2007. Specific treatment for *Trypanosoma cruzi*: lack of efficacy of allopurinol in the human chronic phase of Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg.* 76: 58–61.
  - Salmon-Chemin, L., E. Buisine, V. Yardley, S. Kohler, M. A. Debreu, V. Landry, C. Sergheraert, S. L. Croft, R. L. Krauth-Siegel, and E. Davioud-Chervet. 2001. 2- and 3-substituted 1, 4-naphthoquinone derivatives as subversive substrates of trypanothione reductase and lipoamide dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*: synthesis and correlation between redox cycling activities and in vitro cytotoxicity. *J. Med. Chem.* 44:548–565.
  - Schmidt, A., and R. L. Krauth-Siegel. 2002. Enzymes of the trypanothione metabolism as targets for antitrypanosomal drug development. *Curr.Top. Med. Chem.* 2:1239–1259.

- Sealey-Cardona, M., Cammerer, S., Jones, S., Ruiz-Perez, L. M., Brun, R., Gilbert, I. H., Urbina, J. A. and Gonzalez-Pacanowska, D. 2007. Kinetic Characterization of Squalene Synthase from *Trypanosoma cruzi*: Selective Inhibition by Quinuclidine Derivatives. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51: 2133–2139.
- Silveira, C. A. N., E. Castillo, and C. Castro. 2000. Avaliação do tratamento específico para o *Trypanosoma cruzi* en crianças, na evolucion da fase indeterminada. *Rev.Soc.Bras. Med.Trop.* 33:191–196.
- Sosa Estani, S., E. L. Segura, A. M. Ruiz, E. Velazquez, B. M. Porcel, and C. Yampotis. 1998. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas disease. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 59:526–529.
- Stoppani, A. O. M. 1999. Quimioterapia de la Enfermedad de Chagas. *Medicina* 59 (Supl II):147–165.
- Urbina, J. A. 2002. Chemotherapy of Chagas Disease. *Curr.Pharm.Design* 8:287–295.
- Urbina, J. A. 1999. Chemotherapy of Chagas' Disease: The How and The Why. *J.Mol. Med.* 77:332–338.
- Urbina, J. A. 2003. New chemotherapeutic approaches for the treatment of Chagas disease (American Trypanosomiasis). *Expert Op. Ther. Pat* 13:661–669.
- Urbina, J. A., and R. Docampo. 2003. Specific Chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends in Parasitology* 19:495–501.
- Urbina, J. A., R. Lira, G. Visbal, and J. Bartroli. 2000. In Vitro Antiproliferative Effects and Mechanism of Action of the New Triazole Derivative UR-9825 Against the Protozoan Parasite *Trypanosoma* (Schizotrypanum) *cruzi*. *Antimicrob.Agents Chemother.* 44:2498–2502.
- Viotti, R., C. Vigliano, H. Armenti, and E. Segura. 1994. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: Clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am.Heart J.* 127:151–162.

## 9. Conclusiones

El grupo de trabajo científico y las consultas realizadas y publicadas en este documento, espera que el análisis realizado así como la agenda de investigación identificada y propuesta, provean un plan estratégico para que colectivamente se logre reducir la morbimortalidad de la enfermedad de Chagas y su negativo impacto socioeconómico.

A partir de los vacíos identificados se reconocieron las siguientes prioridades de investigación que se resumen a continuación:

- Investigación para abordar cifras reales de la magnitud y distribución de la enfermedad de Chagas y su carga (incluidos los Estados Unidos de América y Europa).
- Investigación para lograr la perdurabilidad de las estrategias de control de los insectos vectores domiciliados y abordar el reto que implican los vectores peridomiciliados y silvestres:
  - Nuevas herramientas e implementación en la vigilancia
  - Información entomológica para caracterizar vectores peridomiciliados
  - Nuevas intervenciones en el control de vectores peridomiciliados
  - Investigación en aspectos sociales y económicos concomitantes
  - Investigación en sistemas de salud
- Investigación entomológica para guiar la implementación de estrategias de control de vectores en la región andina, de Centroamérica y la amazonia.
- Perfeccionamiento en las herramientas para diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la infección y la enfermedad:
  - Investigación en patogénesis (*T. cruzi* I y *T. cruzi* II Vs. las manifestaciones de la enfermedad)
  - Nuevas herramientas diagnósticas
  - Nuevos medicamentos
  - Nuevos paradigmas en el tratamiento de la enfermedad crónica
  - Evidencia en las políticas para orientar y formular estrategias de tratamiento para los pacientes.

Nuestra aspiración es que este documento pueda ser utilizado como documento referencia por todos aquellos interesados en aliviar el sufrimiento causado por la enfermedad de Chagas y que sea un instrumento que permita establecer un canal abierto de intercambio de información permanente.

# Chagas

**Anexo 1**

**AGENDA: Scientific Working Group on Chagas Disease**

Sunday, April 17, 2005, 15:00–19:30

Time	Item	Speaker
14:30–14:40	Opening of the SWG	Mario Zaidenberg, Ministry of Health, Argentina Luis Eliseo Velázquez, Representative of the WHO/PAHO office, Argentina
14:40–15:00	Role of WHO/PAHO in the control of the Chagas' disease	John P. Ehrenberg Roberto Salvatella Agrelo Zaida Yadon
15:00–15:15	Welcome and introduction to the SWG	Janis Lazdins (TDR)
15:15–15:45	Introduction: Chagas' disease: A disease towards elimination or a re-emerging disease?	Felipe Guhl – Chairman
16:45–17:00	<i>Coffee break</i>	
17:00–18:00	<b>Session 1: Research on epidemiology</b> <i>Discussion topics to identify research needs</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Best way to quantify the disease: presence of vectors, seroprevalence, clinical disease, infected blood?</li> <li>• Do the numbers reflect reality (including geographical distribution)?</li> <li>• Are the epidemiological tools and methods adequate or do we need new tools/methods?</li> </ul>	<i>Introduction and rapporteurs</i> David Gorla, Carlos Mauricio Antunes and Antonio Carlos Silveira
18:00–19:30	<b>Session 2: Research on the burden of disease</b> <i>Discussion topics to identify research needs</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do we know the real burden of Chagas' disease?</li> <li>• How do we determine the impacts of the disease on human suffering, on the social and economic development?</li> <li>• Do we know all we need to know on the burden of disease and its proximate and distal causal factors and their distribution (from economic crisis to housing, and equity issues)?</li> </ul> Rapporteurs to write consensus points 1 and 2	<i>Introduction and rapporteurs</i> Marianela Riquelme, Roberto Chuit and Roberto Briceño-León

Monday, April 18, 2005, 8:30–18:30		
Time	Item	Speaker
8:30–9:00	Consensus on research priorities points 1 and 2	
9.00–11:00	<p><b>Session 3: Research addressing human infection and disease</b></p> <p><i>Discussion topics to identify research needs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• One disease/one parasite or many diseases/many parasites?</li> <li>• Determinants of disease outcome: the parasite, the patient or the way how infection is acquired?</li> <li>• Physiopathology of the disease</li> </ul>	<p><i>Introduction and rapporteurs</i></p> <p>Daniel Iosa, Samuel Goldenberg and Bianca Zingales</p>
10:00–10:15	<i>Coffee break</i>	
11:00–13:00	<p><b>Session 4: Research directly linked with current vector control strategy</b></p> <p><i>Discussion topics to identify research needs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do we have the essential knowledge, the tools and methods to sustain the “success story” and confront new transmission challenges?, e.g.: research on: <ul style="list-style-type: none"> <li>– costs of sustainability</li> <li>– institutional &amp; operational requirements</li> <li>– compatibility with health systems structure</li> <li>– community participation</li> <li>– integration with other vector borne disease control strategies</li> <li>– adequacy of entomological know-how, intervention tools, methods and strategies</li> </ul> </li> <li>• Health systems factors (horizontal vs. vertical interventions, impact of decentralization)</li> <li>• Do we have the capacity to address this research?</li> </ul>	<p><i>Introduction and rapporteurs</i></p> <p>Ricardo Gurtler, Carlota Monroy</p>
13:00–14:15	<i>Lunch</i>	
14:15–15:45	<p><b>Session 5: Transfusional transmission</b></p> <p><i>Discussion topics to identify research needs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Are the tools adequate to detect and prevent transfusional transmission</li> <li>• Impediments to achieve 100% safe blood</li> <li>• Country policy (legislation) for blood screening (including developed countries)</li> </ul>	<p><i>Introduction and rapporteurs</i></p> <p>Amadeo Sáez-Alquezar, Carlos Ponce</p>
15:45–16:00	<i>Coffee break</i>	
16:00–17:30	<p><b>Session 6: Human infection and disease diagnosis and assessment</b></p> <p><i>Discussion topics to identify research needs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Approaches of diagnosis of infection: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Do current recommendations need reassessment?</li> <li>– Are currently available diagnostic tools effectively integrated in the health services?</li> <li>– Can currently used tools be improved?</li> <li>– Do we need new tools?</li> <li>– Do we have basic parasitic (or host) information to propose new diagnostic tools,</li> </ul> </li> <li>• Cure definition: do we have parasitological or host information that could be translated into a patient management tool?</li> <li>• Disease progression &amp; outcome predictors: do we have parasitological or host information that could be translated into a laboratory test (diagnostic)?</li> <li>• At what level do we need to strengthen research capacity to address diagnosis (bench or bed?)</li> </ul> <p>Time for rapporteurs to write consensus points 3, 4, 5 and 6</p>	<p><i>Introduction and rapporteurs</i></p> <p>Alejandro Luquetti, Mariano Levin, Elsa Segura</p>

Tuesday, April 19, 2005, 8:30–18:30

Time	Item	Speaker
8:30–10:00	Consensus on research priorities points 3, 4, 5 and 6	
10:00–10:15	<i>Coffee break</i>	
10:15–12:00	<p><b>Session 7: Therapeutic management of infection and acute disease</b></p> <p><i>Discussion topics to identify research needs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment seeking behaviour</li> <li>• Should current treatment protocols and policies be expanded/modified? <ul style="list-style-type: none"> <li>– Policy, practices and impact of treatment in vector infected children</li> </ul> </li> <li>• Are studies needed to generate evidence to further define policies for treatment of: <ul style="list-style-type: none"> <li>– pregnant women &amp; congenital infection</li> <li>– acquired infection in an environment with ongoing transmission</li> </ul> </li> <li>• Value of serology for post treatment evaluation</li> <li>• What are the determinants for treatment access? Country issues?</li> </ul>	<p><i>Introduction and rapporteurs</i> Sergio Sosa, Myriam Lorca, Jaime Altcheh, Hector Freilij</p>
12:00–13:00	<p><b>Session 8: Management of clinical disease</b></p> <p><i>Discussion topics to identify research needs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Is there validated evidence that a parasitological treatment during the indeterminate phase of infection or chronic disease has an impact on disease outcome or progression?</li> <li>• Are current disease staging definitions adequate?</li> <li>• Are the clinical standards for cardiovascular (and digestive form) assessment and disease progression evaluation applicable (affordable) to the reality of the Chagas' disease patients</li> <li>• Treatment of the chronic Chagas' patients within its sociocultural context?</li> <li>• Health systems (structure) and management of patients</li> <li>• Disease diagnosis and management outside endemic countries</li> <li>• What and where are the gaps in clinical knowledge and clinical research capacity?</li> </ul>	<p><i>Introduction and rapporteurs</i> Julio O. Lazzari, James Maguire, Carlos Villar, Anis Rassi Jr.</p>
13:00–14:15	<i>Lunch</i>	
14:15–15:45	<p><b>Continuation: Management of clinical disease:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• "What will be the need of new products for Chagas disease in 5–10 years (<i>time frame for drug research &amp; development/registration</i>)"</li> <li>• Should emphasis be on anti parasitics or disease modifiers?</li> <li>• Definition of the ideal product profile</li> </ul>	
15:45–16:00	<i>Coffee break</i>	
16:00–18:00	<p><b>Session 9: Discovery research of new therapeutic tools</b></p> <p><i>Discussion topics to identify research needs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parasite/host basic knowledge (e.g.: genomic, proteomic, biochemical) that could feed drug (&amp; vaccine?) discovery?</li> <li>• Translational research – genomes to drug leads/candidates (drug discovery research) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Availability of biology, parasitology and chemistry facilities to conduct discovery research</li> <li>– Capacity building &amp; product discovery technology transfer needs?</li> </ul> </li> <li>• Is local biodiversity an exploitable asset for product R&amp;D for Chagas' disease? <ul style="list-style-type: none"> <li>– Do we know how to use it?</li> <li>– Do we need a framework?</li> </ul> </li> </ul> <p>Time for rapporteurs to write consensus points 7, 8 and 9</p>	<p><i>Introduction and rapporteurs</i> Leopold Flohe, Margot Paulino-Zuni, Radi Rafael</p>

Wednesday, 20 April 2005, 8:30–18:30

Time	Item	Speaker
8:30–10:00	Consensus on Research priorities points 7, 8 and 9	
10:00–10:15	<i>Coffee break</i>	
10:15–12:00	<p><b>Session 10: Product development (preclinical and clinical) research for new therapeutic tools</b></p> <p><i>Discussion topics to identify research needs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opportunities for preclinical development</li> <li>• Opportunities for a clinical development pipeline                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– New indications for existing agents (e.g.: indeterminate phase)</li> <li>– New regimens for existing products</li> <li>– Combinations</li> <li>– Products that have anti <i>T. cruzi</i> activities but are registered for other indications?</li> <li>– Non parasitological therapeutic approaches (immunomodulators, anti-inflammatory agents, immunosuppressors, stem cell therapy, etc.</li> </ul> </li> <li>• Value of parasitology or serology for clinical drug efficacy evaluation/definition of efficacy end points</li> <li>• Capacity building for pre-clinical (GLP)/clinical (GCP) product development and manufacturing (GMP)?</li> <li>• Clinical research network for product R&amp;D?</li> </ul>	Julio Urbina, Ricardo Ribeiro-dos-Santos, Carlos Morillo
12:00–13:30	<p><b>Session 11: Product Discovery and Development Framework</b></p> <p><i>Discussion topics to identify research needs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perception regarding the value of research on Chagas' disease from the public health sector, academic, private productive and sponsoring organizations.</li> <li>• Academic or public research institutions in the South vis a vis institutions in the North including PPPs (Public Private Partnerships)</li> <li>• Interaction with the innovator or generic pharmaceutical sector</li> <li>• Product registration (regulatory) environment within endemic countries: harmonization to accelerate/facilitate product research, registration and access?</li> </ul>	<i>Introduction and rapporteurs</i> Andres Mariano Ruiz, Roberto DoCampo, Pablo Kreimer
13:30–14:30	<i>Lunch</i>	
14:30–15:30	Time for rapporteurs to write consensus points 10–11	
15:30–15:45	<i>Coffee break</i>	
15:45–16:30	Consensus on research priorities points 10 and 11	
16:30–18:30	Consensus on all research priorities points 1–11	
18:30 -19:00	Closure of the meeting	



## Anexo 2

### METODOLOGIA DE TRABAJO Y PARTICIPANTES

El grupo de trabajo científico estuvo conformado por 66 expertos de 16 países<sup>1</sup> abarcando varias disciplinas: medicina (enfermedades infecciosas, cardiología, pediatría), epidemiología, entomología, sociología, economía, salud pública, investigación y desarrollo de productos (privado/público), parasitología, bioquímica, inmunología, biología molecular y política. Se seleccionaron los expertos para cada una de las áreas del conocimiento: factores sociales determinantes y carga de la enfermedad, epidemiología, control vectorial, transmisión por transfusiones, parasitología, patogénesis, diagnóstico y valoración de la infección, descubrimiento y desarrollo de nuevos tratamientos, acceso a medicamentos y manejo del paciente en fase aguda y crónica, manejo de la enfermedad en países no endémicos.

Los expertos prepararon documentos de trabajo, los cuales fueron presentados y discutidos durante la reunión.

---

<sup>1</sup> 1 de Alemania, 27 de Argentina, 14 de Brasil, 1 de Canadá, 2 de Chile, 1 de Costa Rica, 3 de Colombia, 4 de Estados Unidos de América, 1 de Guatemala, 2 de Honduras, 1 de Japón, 1 de México, 1 de Suiza, 1 de Paraguay, 1 de Uruguay y 3 de Venezuela.

## PARTICIPANTES

### **Professor Néstor Anez**

Facultad de Ciencias, Departamento de Biología, Universidad de Los Andes  
Mérida, 5101, VENEZUELA  
Telephone/Fax: +58.274.2401285  
Email: nanes@ula.ve

### **Dr. Amadeo Alquezar Saez**

Panel Assessoria & Controle de Qualidade  
Rua Dr Luiz Migliano, 2050 Loja D 05711-001 Sao Paulo SP, BRAZIL  
Tel: +55.11.3501.5101  
Fax: +55.11.3501.5101  
Email: amadeo@dialdata.com.br

### **Dr. Jaime Altchek**

Parasitologia-Chagas, Hospital de Niños R. Gutiérrez  
Gallo 1330, 1425 Buenos Aires, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4964.3093  
Fax: +54.11.4962.3762  
Email: jaltchek@intramed.net.ar

### **Dr. Carlos M. F. Antunes**

Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciencias Biológicas, Departamento de Parasitologia  
Av. Antonio Carlos 6627, Caixa Postal 486  
31270-901 Belo Horizonte MG, BRAZIL  
Tel: +55.31.3499.2860  
Fax: +55.31.3499.2860  
Email: antunes@mono.icb.ufmg.br

### **Dr. Antonieta Rojas de Arias**

Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud  
Río de Plata y Lagerenza  
CP 2511, Asunción, PARAGUAY  
Tel: +595.21.424.520/595.21.421312  
Fax: +595.21.480185  
Email: arias1@telesurf.com.py

### **Mr. Roberto Bazzani**

Senior Program Specialist, Latin America and the Caribbean Regional Office,  
International Development Research Centre (IDRC-CRDI) Canada  
Montevideo, URUGUAY  
Tel: +598.2.709.0042, ext. 244  
Fax: +598.2.708.6776  
Email: rbazzani@idrc.org.uy

### **Professor Roberto Briceño-León**

Director, Laboratorio de Ciencias Sociales, LACSO  
Av. Codazzi, Quinta Lacso, Santa Mónica  
Caracas 1040, VENEZUELA  
Tel: +58.212.661.9752  
Fax: +58.212.693.1765  
Email: bricenoleon@cantv.net

### **Dr. Marianella Castillo-Riquelme**

Senior Resarcher in Health Economics, Health Economics Unit, Department of Public Health and Family Medicine  
Anzio Road Observatory  
7925 University of Cape Town, Cape Town, SOUTH AFRICA  
Tel: +27.21.406.6580  
Fax: +27.21.448.8152  
Email: mcastill@heu.uct.ac.za

### **\* Dr. Roberto Chuit**

Vidt 2027, Piso 5 dto 12,  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
1425, ARGENTINA  
Tel: +55.21.238.3740  
Email: chuit@aya.yale.edu

### **Dr. J. Rodrigues Coura**

Director, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ  
Av. Brasil 4365 Manguinhos  
21045-900, Rio de Janeiro, BRAZIL  
Tel: +55.21.2280.3740  
Fax: +55.21.238.3740  
Email: coura@ioc.fiocruz.br

### **Dr. Héctor Coto**

Director, Fundación Mundo Sano  
Guardia Vieja 4435 (4o. Piso)  
Buenos Aires, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4867.7729

### **Dr. Graciela Diap**

Campaign for Access to Essential Medicines, Médecins Sans Frontières  
Rue de Lausanne 78-116  
1211 Geneva 21, SWITZERLAND  
Tel: +41.22.849.8902  
Fax: +34.93.304.6102  
Email: graciela.diap@barcelona.msf.org

### **Dr. Roberto Docampo**

Center for Tropical and Global Emerging, Diseases and Department of Cellular Biology, University of Georgia, Athens  
723 Biological Sciences Building  
Athens, GA 30602, USA  
Email: rdocampo@uga.edu

### **Mr. Ricardo Ribeiro dos Santos**

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/ FIOCRUZ, Rua Waldemar Falção  
121 - Brotas Salvador  
Bahia, CEP 40295-001, BRAZIL  
Tel: +55.71.3356.4320, ext. 260/272  
Fax: +55.71.3356.4320 ext. 292  
Email: ricardoribeiro@cpqgm.fiocruz.br

### **Professor Leopold Flohé**

MOLISA GmbH, Universitätsplatz 2  
39106 Magdeburg, GERMANY  
Tel: +49.331.748.0950  
Email: L.Flohe@t-online.de

### **Dr. Alberto Carlos C. Frasch**

Instituto de Investigaciones Biotecnológicas, Universidad Nacional de Gral. San Martín  
INTI, Edificio 24, Av. Gral. Paz entre Albarellos y Constituyentes  
1650 San Martín, Buenos Aires, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4580.7255-57  
Fax: +54.11.4752.9639  
Email: cfrasch@iib.unsam.edu.ar

\* unable to attend

**Dr. Hector Freilij**

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez,  
Parasitología-Chagas  
Gallo 1330, 1425 Buenos Aires,  
ARGENTINA  
Tel: +54.11.4963.41.22  
Email: freilij@uolsinectis.com.ar

**\* Dr. Cleber Galvão**

LNIRIT, Departamento de  
Entomología, Instituto Oswaldo Cruz  
Av. Brasil 4365, Manguinhos  
21040-900, Rio de Janeiro, BRAZIL  
Fax: +55.21.2560.7317  
Email: galvao@ioc.fiocruz.br

**Dr. Luisa Gimenez**

Av. Belgrano 2124 6° A  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
CP 1094, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4941.3247  
Email: lgimenez@intramed.net

**Dr. Silvia Gold**

President, Fundación Mundo Sano  
Avenida del Libertador 1068 (Piso 14)  
Buenos Aires, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4809.2830

**Dr. Samuel Goldenberg**

Instituto de Biología Molecular do  
Parana  
Rua Professor Algayr Munhoz Mader  
3775  
81350-010 Curitiba – PR, BRAZIL  
Tel: +55.41.3163.230  
Fax: +55.41.3163.267  
Email: sgoldenb@terra.com.br

**Dr. David E. Gorla**

Director, CRILAR  
Entre Ríos y Mendoza s/n  
5301 Anillaco – La Rioja, ARGENTINA  
Tel: +54.3827.494251  
Fax: +54.3827.494231  
Email: david.gorla@crilar-conicet.com.ar

**Dr. Felipe Guhl**

Profesor, Director, Centro de  
Investigaciones en Microbiología y  
Parasitología Tropical (CIMPAT),  
Universidad de los Andes  
Carrera 1a No. 18A-10,  
Apartado Aéreo 4976, Bogotá,  
COLOMBIA  
Fax: +571.332.4540  
Email: fguhl@uniandes.edu.co

**Dr. Ricardo Esteban Gurtler**

Laboratorio de Eco-Epidemiología,  
Dept. Ecología, Genética y Evolución,  
FCEN-UBA  
Ciudad Universitaria, 1428 Buenos  
Aires, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4576.3300/223  
Fax: +54.11.4576.3384  
Email: gurtler@bg.fcen.uba.ar

**Dr. Carmen Guzmán Bracho**

Jefa del Departamento de  
Parasitología, Instituto de  
Diagnóstico y Referencia  
Epidemiológicos, Secretaría de Salud  
Prolongación de Carpio 470  
Col. Santo Tomás, C.P. 11340, México,  
D.F., MÉXICO  
Tel: +53.42.7568  
Fax: +53.41.4689  
Email: cguzman@salud.gob.mx

**Dr. Daniel Iosa**

Edison 194, Villa Carlos Paz  
Córdoba 5152, ARGENTINA  
Tel: +35.41.424051/530893  
Email: danieliosa@hotmail.com

**Dr. Pablo Kreimer**

Profesor Titular., Universidad  
Nacional de Quilmes; Investigador,  
CONICET FLACSO Argentina,  
Ayacucho 551  
C1026AAC Ciudad Autónoma de  
Buenos Aires, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4951.2431  
Email: pkreimer@unq.edu.ar

**Dr. Julio O. Lazzari**

Coronel Diaz 2277-17 "A"  
1425 Buenos Aires ARGENTINA  
Tel: +54.11.4824.5305  
Fax: +54.11.4826.0211  
Email: jlazzari@intramed.net

**Dr. Mariano Jorge Levin**

Research Institute of Genetic  
Engineering and Molecular Biology  
(INGEBI-CONICET)  
Vuelta de Obligado 2490  
Buenos Aires, CF 1428, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4783.2871  
Fax: +54.11.4786.8578  
Email: marianolevin1@yahoo.com

**Dr. Ignacio Llove**

Centro de Estudios de Estado y  
Sociedad (CEDES)  
Sánchez de Bustamante 27,  
C1173AAA Buenos Aires,  
ARGENTINA  
Tel: +54.11.4865.1707  
Fax: +54.11.4865.1707  
Email: illovet@cedes.org

**Dr. Myriam Lorca**

Associate Professor of Parasitology,  
Faculty of Medicine mailto:  
University of Chile  
Las Palmeras 299 int. Quinta Normal  
Santiago, CHILE  
Tel: +56.2.681.7911  
Fax: +56.2.681.4499  
Email: clorca@med.uchile.cl

**Dr. Alejandro Luquetti**

Faculdade de Medicina  
Rua T-30 No. 1891 Setor Bueno  
74215-060 Goiania, BRAZIL  
Tel: +55.62.9973.2315  
Fax: +55.62.521.1835  
Email: aluquetti@hotmail.com

**Dr. James H. Maguire**

Chief, Parasitic Diseases Branch,  
Centers for Disease Control and  
Prevention  
Mail Stop F-36, 4770 Buford Hwy.  
NE Atlanta, GA 30341, USA  
Tel: +1.770.488.7766  
Fax: +1.770.488.4253  
Email: ZUR6@cdc.gov

\* unable to attend

**Dr. Enrique Carlos Manzullo**

Cardiólogo Universitario, Especialista en Enfermedades Infecciosas  
Academia Nacional de Medicina,  
Centro de Investigaciones Epidemiológicas  
Buenos Aires, ARGENTINA  
Tel./fax: +54.11.4567.3647 and +54.11.4832.8190  
Email: manzullo@fibertel.com.ar

**Dr. Rafael Eduardo Manzur**

Instituto de Cardiología Santiago del Estero  
Av. Roca (S)342  
CP 4200 Santiago del Estero, ARGENTINA  
Tel: +54.385.421.4862  
Fax: +54.385.422.5200  
Email: remanzur@arnet-sgo-apb

**Dr. André Cezar Medici**

1300 New Yourk Ave., NW  
20577 Washington, DC USA  
Telephone: 1.202.623.1972  
Fax: 1.202.623.1576  
Email: andrem@iadb.org

**Dr. Jorge Mitelman**

Av Belgrano 2124 6° A  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, CP 1094, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4942.4354  
Email: jorgemitelman@yahoo.com

**Dr. Carlota Monroy**

Senior Researcher, Laboratory of Applied Entomology and Parasitology  
San Carlos University, Edificio T10, Ciudad Universitaria Zona 12  
Guatemala C. A., GUATEMALA  
Tel: +502.24769856  
Fax: +502.24769856  
Email: carlotamonroy@yahoo.com

**Dr. Carlos Morillo**

Professor, Department of Medicine, Cardiology Division – Arrhythmia Service, Population Health Research Institute,  
McMaster University  
237 Barton Street  
East Hamilton ON, L8L 2X2, CANADA  
Tel: +905.577.8004  
Fax: +905.521.8820  
Email: morillo@hhsc.ca

**Dr. Jun Nakagawa**

JICA Expert on Chagas' Disease Control, Agencia de Cooperacion Internacional de Japon  
Apdo. Postal 1572  
Tegucigalpa, M.D.C., HONDURAS  
Tel: +504.232.6727  
Fax: +504.231.1034  
Email: junnakagawa@hotmail.com

**Dr. Margot Paulino Zunini**

Profesor Agregado, DEQUIFIM/ LFMMB, Facultad de Química – UdelaR  
General Flores 2124-CC 1157  
11600 Montevideo, URUGUAY  
Tel: +598.2.929.1558  
Fax: +598.2.924.7696  
Email: mpaulino666@yahoo.com

**Dr. Carlos Ponce**

Chief, Central Laboratory for Reference of Chagas' Disease and Leishmaniasis, Secretariat of Health  
Third floor Health Center "Dr A. Suazo"  
Tegucigalpa 4695, HONDURAS  
Tel: +504.232.5840  
Fax: +504.221.6103  
Email: carponce@datum.hn

**Dr. Elisa Ponce**

Investigadora, Laboratorio Central de Referencia para Enfermedad de Chagas, Secretaría de Salud de Honduras  
3er piso, Centro de Salud "Dr A. Suazo"  
Tegucigalpa 4695, HONDURAS  
Tel: +504.232.5840  
Fax: +504.239.7580  
Email: carponce@datum.hn

**Dr. Rafael Radi**

Professor, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de la República  
Avda. General Flores 2125  
11800 Montevideo, URUGUAY  
Tel: +59.82.9249561  
Fax: +59.82.9249563  
Email: rradi@fmed.edu.uy

**Dr. Anis Rassi**

Anis Rassi Hospital  
Av. José Alves 453, Setor Oeste  
74110-020 Goiania GO, BRAZIL  
Tel: +55.62.227.9000  
Fax: +55.62.227.9311  
Email: arassijr@cardiol.br

**Dr. Anis Rassi Jr.**

Anis Rassi Hospital  
Av. José Alves 453, Setor Oeste  
74110-020 Goiania GO, BRAZIL  
Tel: +55.62.227.9000  
Fax: +55.62.227.9311  
Email: arassijr@cardiol.br

**Dr. Adelina Riarte**

Jefa, Dpto. Clínica, Patología y Tratamiento, Instituto Nacional de Parasitología Dr. M. Fatala Chabén  
Av. Paseo Colón 568  
Buenos Aires 1063, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4331.7732/4016  
Fax: +54.11.4331.7142  
Email: ariarte@yahoo.com

**Dr. Mariana Romero**

Investigadora asociada, CONICET/  
CEDES, Centro de Estudios de  
Estado y Sociedad  
Sánchez de Bustamante 27  
1173 Buenos Aires, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4865.1707  
Fax: +54.11.4865.1707  
Email: mromero@cedes.org

**Dr. Fernando Rosas**

Electrophysiology, Shaio Clinic  
Diagonal 110 No. 53-67. Transversal  
15 No. 118-15, Apt 505  
Bogotá, COLOMBIA  
Tel: +5716.131.079  
Fax: +5712.138.842  
Email: electrofisis@shaio.com

**Dr. Andrés Mariano Ruiz**

Director, Instituto Nacional de  
Parasitología "Dr Mario Fatala  
Chaben", ANLIS "Dr Carlos G.  
Malbran"  
Av. Paseo Colón 568  
1063 Buenos Aires, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4331.4010/16  
Fax: +54.11.4331.7142  
Email address:

**Dr. Wilson Savino**

Laboratory on Thymus Research,  
Department on Immunology,  
Oswaldo Cruz Institute  
Oswaldo Cruz Foundation  
Ave. Brasil 4365 Manguinhos  
21045-900, Rio de Janeiro, BRAZIL  
Tel: +55.21.3865.8101  
Fax: +55.21.3865.8101  
Email: savino@fiocruz.br

**Dr. Edgardo Schapachnik**

436 Dr E. Finochietto St., 9th "B"  
Buenos Aires, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4361.2505  
Fax: +54.11.4361.2505  
Email: edgardo@schapachnik.com.ar

**Dr. Elsa Segura**

Senior Researcher of CONICET,  
Instituto Nacional de Parasitología  
"Dr Mario Fatala Chabén"  
Av. Paseo Colón 568  
1063 Buenos Aires, ARGENTINA  
Telephone: 54.11.331.2330  
Fax: 54.11.331.7142  
Email: elsasegura@fibertel.com.ar

**Dr. Antonio Carlos Silveira**

SQN 304 - Bloco B - AP 302  
CEP 70.736 Brasilia, DF, BRAZIL  
Tel: +55.61.326.6403  
Email: atrcs@uol.com.br

**Dr. Sergio Sosa-Estani**

Jefe, Servicio de Epidemiología,  
Centro Nacional de Diagnóstico e  
Investigación de Endemo-epidemias,  
(CeNDIE) ANLIS Dr Carlos G.  
Malbrán, Ministerio de Salud y  
Ambiente  
Av. Paseo Colón 568  
1063 Buenos Aires, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4331.2536  
Fax: +54.11.4331.2536  
Email: ssosa@msal.gov.ar

**Dr. Cynthia Spillmann**

Coordinación Nacional de Control  
de Vectores, Ministerio de Salud y  
Ambiente de La Nación  
9 de Julio 356, 5° Piso  
Córdoba, ARGENTINA  
Tel: +54.351.422.3540/426.4705  
Email: cynthiaspillmann@hotmail.com

**Professor Rubén Storino**

Calle 56, Nro. 715  
C.P. 1900 La Plata, ARGENTINA  
Tel: +54.221.48427012  
Email: r\_storino@yahoo.com.ar

**Dr. Arthur M. Strosberg**

Senior Program Officer, Institute for  
One World Health  
580 California Street, Suite 900  
San Francisco, CA 94104, USA  
Tel: +1.415.421.4700/308  
Fax: +1.415.421.4747  
Email: astrosberg@oneworldhealth.org

**Dr. Giselle Tamayo**

Bioprospecting Strategic Unit, INBio,  
National Institute of Biodiversity  
P.O. 22-3100  
COSTA RICA  
Tel: +506.5078.106/247  
Fax: +506.5078.264  
Email: gtamayo@inbio.ac.cr

**Dr. Mónica Torruella**

Manager, Research and Biotechnology  
Cente, Wiener Laboratorios SAIC  
Av. Pte. J.D. Perón 2991  
S2003FXB Rosario, ARGENTINA  
Tel: +54.341.432.9191-6, ext. 421  
Fax: +54.341.432.3200  
Email: mtorruella@wiener-lab.com.ar

**Dr. Julio Alberto Urbina Romero**

Instituto Venezolano de  
Investigaciones Científicas (IVIC)  
Laboratorio de Química Biológica  
Apartado 21827  
Caracas, VENEZUELA  
Tel: +58.212.504.1479  
Fax: +58.212.504.1093  
Email: jurbina@mac.com

**Dr. Juan Carlos Villar**

Research Fellow, Division of  
Cardiology, Population Health  
Research Institute,  
McMaster University, Hamilton  
General Hospital - Pop. Health  
237 Barton Street  
East Hamilton, ON L8L2X2, CANADA  
Tel: +905.527.4322/44686  
Fax: +905.527.9642  
Email: juan@ccc.mcmaster.ca

**Dr. Pedro Albajar Vinas**

Departamento de Medicina Tropical,  
Instituto Oswaldo Cruz - FIOCRUZ  
Caixa Postal 926  
Av. Brasil, 4365 Manguinhos  
Rio de Janeiro 21.040-360, BRAZIL  
Tel: +55.21.22803740  
Fax: +55.21.22803740  
Email: palbajar@ioc.fiocruz.br

**Dr. Mario Zaidenberg**  
Coordinación Nacional de Control  
de Vectores, Ministerio de Salud y  
Ambiente de La Nación  
9 de Julio 356, 5° Piso  
Córdoba, ARGENTINA  
Tel: +54.351.422 3540/426.4705  
Mobile: (0387)15.509.8422  
Email: mzaidenberg@arnet.com.ar

**Dr. Christina Zackiewicz**  
Representante América Latina,  
Latin American Liaison Drugs for  
Neglected Diseases Initiative – DNDi  
Rua Santa Luzia 651/11 andar  
20030-041 Rio de Janeiro RJ, BRAZIL  
Tel: + 55.21.2220.3523  
Fax: + 55.21.2215.0195  
Email: christina@dndi.org.br

**Professor Bianca Zingales**  
Professor of Biochemistry, Institute of  
Chemistry, University of Sao Paulo  
Ave. Professor Lineu Prestes 748  
CEP 05508-000 Sao Paulo, BRAZIL  
Tel: +55.11.3091.3810/217  
Fax: +55.11.3815.5579  
Email: bszodnas@iq.usp.br

## World Health Organization

### Headquarters

**Mrs. Evelyn Finger**  
Secretary,  
PDE/TDR  
20, avenue Appia  
1211 Geneva, Switzerland  
Tel: +41.22 791.3738  
Email: fingere@who.int

**Dr. Janis Karlin Lazdins-Helds**  
Chagas' Disease Research  
Coordinator, TDR  
20, avenue Appia  
1211 Geneva, Switzerland  
Tel: +41.22.791.3818  
Email: lazdinsj@who.int

**Dr. Johannes Ulrich Sommerfeld**  
Scientist, SDR/TDR  
20, avenue Appia  
1211 Geneva, Switzerland  
Tel: +41.22.791.395  
Email: sommerfeldj@who.int

**Dr. Fabio Zicker**  
Coordinator, RCS/TDR  
20, avenue Appia  
1211 Geneva, Switzerland  
Tel: +41.22.791.3805  
Email: zickerf@who.int

### PAHO

**Dr John P. Ehrenberg**  
Chief, Communicable Diseases Unit  
(CD), Area of Disease Prevention  
and Control (DPC), Pan American  
Health Organization/World Health  
Organization  
525 Twenty-third Street, N.W.  
Washington, D. C. 20037, USA  
Tel: +1.202.974.3857  
Email: ehrenbej@paho.org

**\*Dr. José Antonio Pagés**  
PAHO/WHO Representative, Pan  
American Sanitary Office, PWR  
Argentina  
Marcelo T. de Alvear 684, 4th floor  
1058 Buenos Aires, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4312.5301  
Fax: +54.11.4311.9151  
Email: japages@arg.ops-oms.org

**Dr. Roberto Salvatella Agrelo**  
Advisor, Pan American Health  
Organization  
Av. Brasil 2697, Piso 2 y 3  
Montevideo, URUGUAY  
Tel: +598.2707.3590  
Fax: +598.2707.3530  
Email: salvater@uru.ops-oms.org

**\* Dr. Enrique Vázquez Fernández**  
Focal Point, Communicable Diseases  
Unit (CD), PWR Argentina  
Marcelo T. de Alvear 684, 4th floor  
1058 Buenos Aires, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4312.5301  
Fax: +54.11.4311.9151  
Email: evazquez@arg.ops-oms.org

**Dr. Luis Eliseo Velásquez**  
Advisor on Health System and  
Services, Pan American Health  
Organization  
Marcelo T. de Alvear 684, 4th floor  
1058 Buenos Aires, ARGENTINA  
Tel: +54.11.4312.5301  
Fax: +54.11.4311.9151  
Email: lvelasqu@arg.ops-oms.org

**Dr. Zaida Yadón**  
Regional Adviser, Pan American  
Health Organization  
Communicable Disease Unit  
Setor de Embaixadas Norte Lote 19  
Room 234  
Brasília - DF 70800-400. Brazil  
Tel: +55 (61) 3251-9506  
Email: yadonzai@bra.ops-oms.org

\* unable to attend

**Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas  
sobre Enfermedades Tropicales (TDR), patrocinado por  
UNICEF/PNUD/Banco Mundial/OMS**



TDR/Organización Mundial de la Salud  
20, Avenue Appia  
1211 Ginebra 27  
Suiza

Fax: (+41) 22 791-4854  
tdr@who.int  
www.who.int/tdr

El Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR) es un programa mundial de colaboración científica creado en 1975. Se centra en las investigaciones sobre enfermedades desatendidas que afectan a los pobres, y tiene por objetivo mejorar los planteamientos actuales y elaborar nuevos medios para prevenir, diagnosticar, tratar y controlar esas enfermedades. TDR está patrocinado por las organizaciones siguientes:

