



UNIVERSIDAD  
DE LA REPUBLICA  
URUGUAY



## **Estado actual de la enfermedad de Chagas a nivel mundial: Distribución, nuevas formas de transmisión y el desarrollo de nuevos fármacos.**

Estudiantes de Facultad de Medicina Universidad de la República (UDELAR):

Br. Baranov, Sofía.

Br. Blengio, Andreina.

Br. Boldrini, Natalia.

Br. Boné, Vanina.

Orientador:

Dra. Piñeyro, Dolores.

**Departamento de Bioquímica de Facultad de Medicina UDELAR.**



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	4
FUNDAMENTACIÓN DE LA PROPUESTA.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
Ciclo de vida de <i>T. cruzi</i> .....	6
Patogenia.....	7
Transmisión vectorial.....	8
Transmisión vertical.....	8
Transmisión sanguínea.....	9
Transmisión oral.....	9
Epidemiología.....	10
Control de la enfermedad en Uruguay.....	11
Presentación clínica.....	12
Fase aguda.....	12
Fase crónica.....	13
Diagnóstico.....	14
Tratamiento.....	14
OBJETIVOS.....	15
METODOLOGÍA.....	16
RESULTADOS.....	16
Nuevas formas de transmisión.....	18
Diagnóstico.....	20
Tratamiento.....	21

Búsqueda de nuevos fármacos.....	22
Investigación básica.....	23
Fármacos en fase preclínica.....	25
Fármacos en fase clínica.....	26
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	29
AGRADECIMIENTOS.....	32

## **RESUMEN**

La enfermedad de Chagas es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. A pesar de que es endémica en Latinoamérica, se está observando una transición epidemiológica teniendo repercusión en la actualidad a nivel mundial, debido principalmente a los nuevos patrones de migración y a los cambios en sus formas de transmisión. La misma afecta a 8 millones de personas en todo el mundo y se estima que 100 millones se encuentran en riesgo de contraer la infección, de las cuales la mayoría vive en áreas rurales y pobres de América Latina. Esta enfermedad se manifiesta en dos fases: aguda y crónica, cuyas manifestaciones finales son fundamentalmente digestivas y cardíacas, siendo estas las principales causas de muerte. Si bien la vía clásica de transmisión es la vectorial, en el último tiempo ha cobrado relevancia la transmisión oral. El tratamiento en la actualidad se basa en dos fármacos: Nifurtimox y Benznidazol, los cuales no han demostrado ser eficaces en fase crónica y poseen efectos adversos que comprometen su adherencia; siendo imprescindible la búsqueda de nuevos fármacos más específicos y efectivos en la fase crónica. Sin embargo al ser una enfermedad desatendida, no logra captar la atención de las industrias farmacéuticas. A pesar de esto, se encuentran numerosos fármacos en distintas fases de desarrollo en laboratorios académicos con el fin de mejorar la terapia de la enfermedad.

Este trabajo tiene el fin de recopilar información actualizada sobre esta enfermedad a través de la elaboración una revisión bibliográfica.

## **FUNDAMENTACIÓN DE LA PROPUESTA**

La enfermedad de Chagas representa una problemática en el mundo, al observarse un cambio epidemiológico por su expansión a nuevas zonas donde no se esperaría encontrarla por la ausencia del vector (*Triatoma infestans*), así como cambios en el comportamiento del mismo. Además, es una enfermedad mortal, que genera condiciones deshabilitantes para el infectado y por ende gastos médicos.

Considerando que se han reportado nuevas formas de transmisión, como por ejemplo la vía oral, surge un nuevo enfoque de la enfermedad antes ignorado, por lo que se considera importante llevar a cabo un estudio en relación a este tema.

Resulta también importante indagar sobre la búsqueda de nuevos fármacos. Desde este punto de vista es una enfermedad desatendida al afectar por lo general a un sector socio-económico desfavorecido, por lo cual los laboratorios farmacéuticos no tienen interés en producir nuevas drogas. Sin embargo, muchos grupos se encuentran trabajando en investigación básica y búsqueda de drogas en laboratorios académicos. Las drogas utilizadas hasta el momento han sido las mismas desde que se comenzó con el tratamiento farmacológico de la enfermedad, y estas no presentan gran efectividad en la fase crónica pero si varios efectos adversos y contraindicaciones.

Tenido en cuenta lo mencionado anteriormente, se considera necesario unificar la información disponible en bases de datos confiables a través de una revisión bibliográfica, y así crear un documento que contenga información actualizada.

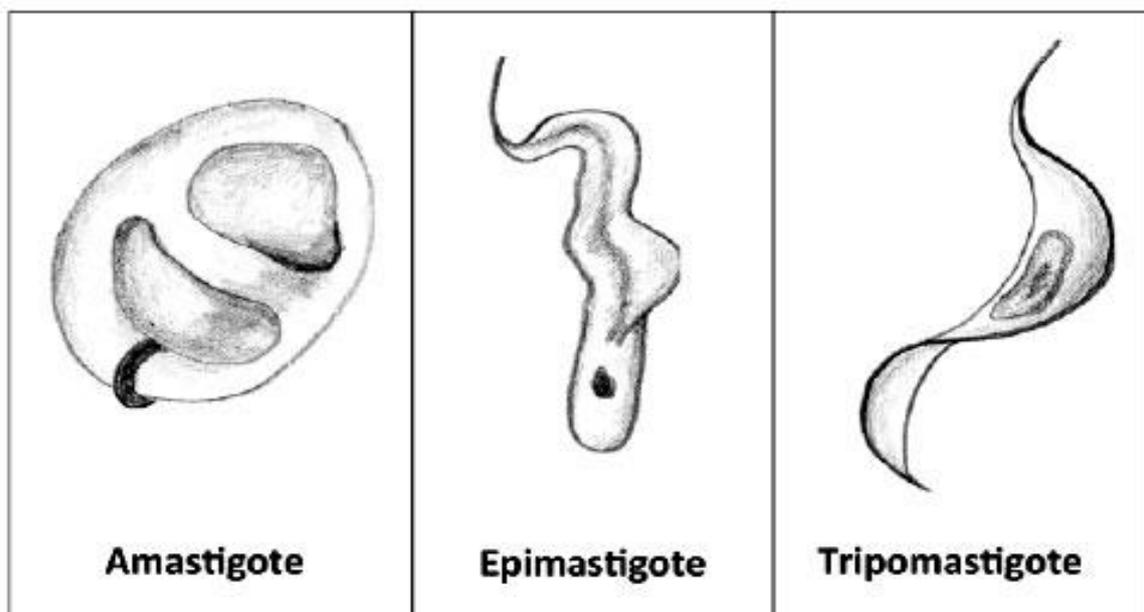
## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Chagas es una zoonosis causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. Fue descubierta en el año 1909 por el médico científico brasilero Carlos Chagas (1879-1934) quien describió el parásito, su ciclo de vida, los vectores, reservorios animales, el mecanismo de infección, formas de transmisión y clínica de la enfermedad en la fase aguda<sup>(1)</sup>.

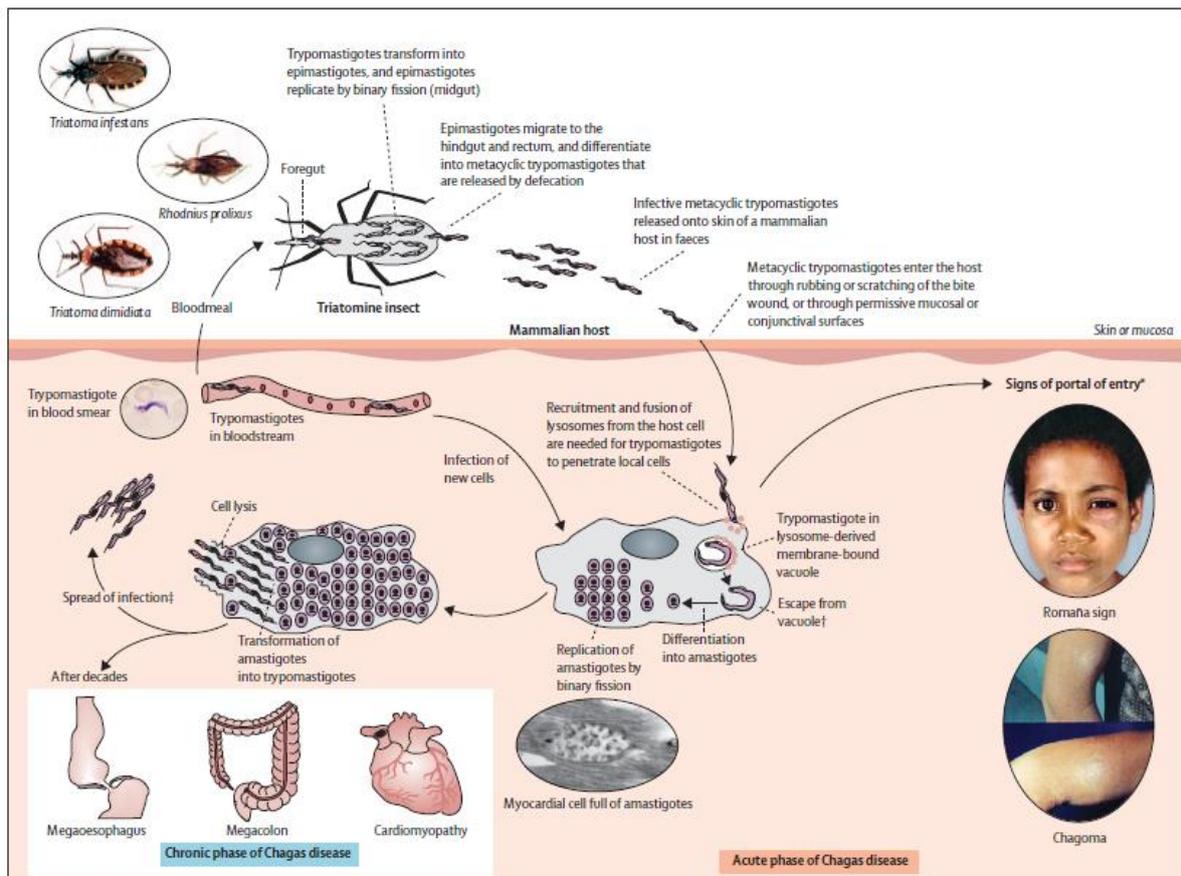
*Trypanosoma cruzi* es un protozooario hemoflagelado cuyo vector es un artrópodo hematófago perteneciente a la subfamilia *Triatominae*. Se han descrito alrededor de 140 especies del vector en América<sup>(2)</sup>, muchos de los cuales pueden ser infectados y transmitir *T. cruzi*. Sin embargo un menor número de vectores domiciliarios son relevantes en la epidemiología humana de la enfermedad<sup>(3)</sup>. Los tres principales vectores de Latinoamérica son *Triatoma infestans*, *Triatoma brasiliensis* y *Panstrongylus megistus*<sup>(4)</sup>.

### Ciclo de vida de *T. cruzi*.

El insecto se infecta a través de la succión de sangre de mamíferos infectados con *T. cruzi* en su forma tripomastigota, forma extracelular no replicativa e infectiva. En el intestino del vector se transforma en la forma epimastigota, extracelular y replicativa; cuando se encuentra en la porción final del intestino pasa a la forma tripomastigota metacíclica (no replicativa), que es eliminada por las heces inmediatamente luego o durante la alimentación del vector. Las heces penetran al mamífero a través de soluciones de continuidad en la piel o la conjuntiva del mismo. Una vez dentro del torrente sanguíneo, la forma tripomastigota metacíclica infecta células de distinto tipo (principalmente células musculares lisas y células ganglionares), pierde el flagelo y se convierte en amastigota, forma intracelular replicativa. Estas se replican activamente y poco antes de lisis la célula pasan a la forma tripomastigota. Luego de la lisis celular, se liberan y generan una parasitemia, invaden otras células y pueden ser ingeridos por el vector, si el mismo ingiere sangre de una persona infectada. Se completa de esta forma el ciclo<sup>(2,5-7)</sup>. (Figuras 1 y 2)



**Figura 1.** Formas celulares de *T. cruzi* (Toso A, Vial F, Galanti N. Transmisión de la enfermedad de Chagas por vía oral. Rev Med Chil. 2011;139:258-66.)



**Figura 2:** Ciclo de vida de *T. cruzi* (Rassi AJ, Rassi A, Marin-Neto J. Chagas disease. Lancet. 2010;375(9723):1388–402)

## Patogenia

El mecanismo molecular de invasión del parásito y sus vías de regulación involucra la interacción con receptores de células huésped de mamíferos como los receptores tipo Toll, cininas, receptores de tirosinas quinasa, TGF (factor de crecimiento tisular), y receptores del EGF (factor de crecimiento epitelial), requiriendo la actividad de estos receptores para su unión e invasión. Se demostró que *T. cruzi* también interactúa con receptores LDL de las células para su internalización y fusión con la vacuola parasitófora. La misma es aquella formada por la membrana celular endocitada y los lisosomas celulares en donde se encuentran los tripomastigotes; allí algunos mueren por las defensas oxidantes que se generan en la vacuola, y otras la rompen y se

instalan en el citoplasma para convertirse en amastigotas. La inhibición o interrupción de los receptores de LDL da como resultado una reducción de la invasión<sup>(8)</sup>.

Las diferentes vías por las cuales el parásito puede ingresar al organismo son: vectorial, vertical, transfusional, trasplante de órgano sólido, accidentes de laboratorio y oral.

### Transmisión vectorial

Clásicamente se ha descrito la transmisión vectorial como la principal vía de adquisición de la enfermedad. La misma ocurre cuando el *Triatoma* infectado se alimenta de la sangre de un mamífero, lo cual desencadena su inmediata defecación que contiene la forma infectiva de *T. cruzi*. Su ingreso al organismo puede ocurrir por lesiones de la piel, tanto previas, como generadas por el rascado en el sitio donde se produjo la picadura<sup>(6)</sup>. Histológicamente, en el sitio de entrada del parásito se pueden observar tripomastigotas en leucocitos y en células del tejido subcutáneo, así como edema intersticial, infiltración linfocítica e hiperplasia reactiva<sup>(2)</sup>. Este tipo de transmisión es exclusiva de regiones endémicas<sup>(9)</sup>.

### Transmisión vertical

La transmisión vertical fue reportada por primera vez en 1901<sup>(10)</sup>. Entre el 1 y 10% de los hijos de madres infectadas nacen con la enfermedad. Los factores que incrementan el riesgo de transmisión son: altos niveles de parasitemia, respuesta inmune anti-*T. cruzi* disminuida, madres jóvenes, co-infección con VIH e infección aguda<sup>(3)</sup>. Durante el embarazo el sistema inmune enfrenta el desafío entre mantener una regulación inmune requerida para la tolerancia hacia el feto, y la habilidad de establecer una adecuada respuesta inmune para protegerlo contra el patógeno<sup>(10)</sup>. Esta vía es una de las más frecuentes en las zonas no endémicas así como también en aquellos lugares en los cuales se ha erradicado el vector.

### Transmisión sanguínea

El primer reporte de transmisión sanguínea fue en 1952. El riesgo de contraer la infección por esta vía mediante la transfusión de un volumen de sangre completa, un concentrado de eritrocitos, leucocitos o crioprecipitados provenientes de un donante con la infección, es de 10 a 25%. Este riesgo se eleva en la transfusión de los concentrados de plaquetas ya que por el proceso de centrifugación se concentran los tripomastigotas<sup>(3,11)</sup>. En cuanto a la transmisión por el trasplante de órganos infectados a receptores seronegativos, se han documentado casos de seroconversión. En aquellos receptores que desarrollan la enfermedad aguda, esta se caracteriza por sintomatología más grave ya que se trata de pacientes inmunodeprimidos. Un artículo publicado en la revista American Journal of Transplantation recomienda que los centros de trasplantes consideren la posibilidad de realizar un trasplante de riñón o hígado provenientes de un donante seropositivo, no así para el trasplante de corazón ya que este se considera de mayor riesgo. La realización de dicho acto debe ser precedida de un consentimiento informado válido<sup>(12)</sup>.

### Transmisión oral

La vía de transmisión que ha tomado mayor relevancia en los últimos tiempos es la oral. El primer caso reportado fue en 1965 en Teutonia, en el estado de Rio Grande del Sur, Brasil, en el cual 17 personas presentaron la enfermedad aguda; se sospecha que la infección fue consecuencia de la ingesta de vegetales contaminados<sup>(6)</sup>. Tanto comidas como bebidas pueden ser la fuente de transmisión en áreas donde habitan los *Triatomas*. La infección por esta vía está asociada a una mayor mortalidad en las primeras dos semanas luego de la infección, mayormente por falla cardíaca, miocarditis y meningoencefalitis<sup>(10)</sup>. Esto se debe a que una vez que los tripomastigotas ingresan al estómago, producen en un inicio lesiones inflamatorias en la mucosa gástrica que no logran ser contenidas, generándose una disrupción del peritoneo. Esto evoluciona a una infección sistémica afectando a diversos órganos<sup>(13)</sup>.

## Epidemiología

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), hasta marzo del 2013 estimó el número de personas afectadas por la enfermedad de Chagas en 8 millones; se calculó que existen 100 millones de personas en riesgo de contraer la infección, de las cuales la mayoría vive en áreas rurales y pobres de América Latina. Se estima que 12.000 muertes al año son atribuidas a la enfermedad<sup>(14)</sup>. (Tabla 1)

	1980-85		2005	
	Infected individuals	Individuals at risk of infection	Infected individuals	Individuals at risk of infection
<b>Southern Cone Initiative (launched in 1991)</b>				
Argentina	2 640 000 (10.0%)	23%	1 600 000 (4.1%)	19%
Bolivia	1 300 000 (24.0%)	32%	620 000 (6.8%)	35%
Brazil	6 180 000 (4.2%)	32%	1 900 000 (1.0%)	12%
Chile	1 460 000 (16.9%)	63%	160 200 (1.0%)	5%
Paraguay	397 000 (21.4%)	31%	150 000 (2.5%)	58%
Uruguay	37 000 (3.4%)	33%	21 700 (0.7%)	19%
<b>Andean Pact Initiative (launched in 1997)</b>				
Colombia	900 000 (30.0%)	11%	436 000 (1.0%)	11%
Ecuador	30 000 (10.7%)*	41%	230 000 (1.7%)	47%
Peru	621 000 (9.8%)	39%	192 000 (0.7%)	12%
Venezuela	1 200 000 (3.0%)	72%	310 000 (1.2%)	18%
<b>Central America Initiative (launched in 1997)</b>				
Belize	--	--	2 000 (0.7%)	50%
Costa Rica	130 000 (11.7%)	45%	23 000 (0.5%)	23%
El Salvador	900 000 (20.0%)	45%	232 000 (3.4%)	39%
Guatemala	1 100 000 (16.6%)	54%	250 000 (2.0%)	17%
Honduras	300 000 (15.2%)	47%	220 000 (3.1%)	49%
Nicaragua	--	--	58 600 (1.1%)	25%
Panama	200 000 (17.7%)	47%	21 000 (0.01%)	31%
Mexico	--	--	1 100 000 (1.0%)	28%
<b>Total</b>	<b>17 395 000 (4.3%)</b>	<b>25%</b>	<b>7 694 500 (1.4%)†</b>	<b>20%</b>
-- data not available. *Prevalence of infected individuals was underestimated. †Includes about 150 000 infected individuals living in the USA and 18 000 in the Guianas, but data for these regions are not shown in the table.				
<b>Table 1: Prevalence of <i>Trypanosoma cruzi</i> infection in Latin American countries in 1980-85<sup>10</sup> and 2005,<sup>34</sup> and effect of initiatives to control or eliminate Chagas disease</b>				

**Tabla 1:** Prevalencia de la infección por *T. cruzi* en los países de Latinoamérica entre 1980 y 2005 (Rassi AJ, Rassi A, Marin-Neto J. Chagas disease. Lancet. 2010;375(9723):1388–402)

Si bien es una enfermedad endémica en Latinoamérica, se sabe que se ha expandido a otras regiones en las que no existe la presencia del vector. En varios países endémicos se han creado sistemas de control y eliminación de las principales especies de *Triatoma*, mediante los cuales se ha logrado la erradicación del vector domiciliario. El primer país en proclamarse libre del vector doméstico por la OPS fue Uruguay en el año 1997, seguido de Chile dos

años más tarde, Brasil en el año 2006, Paraguay y Guatemala en el año 2008<sup>(15,16)</sup>. Gracias al intenso control vectorial y al “screening” en los bancos de sangre se ha logrado disminuir la prevalencia global de la infección por *T. cruzi* desde 18 millones a 8 millones<sup>(3)</sup>.

En la ausencia de la transmisión vectorial, las rutas de transmisión congénita y transfusional han tomado proporcionalmente mayor importancia<sup>(9)</sup>. Debido a la erradicación del vector doméstico, ha cobrado relevancia el *Triatoma* silvestre. Esto se debe a que muchas especies muestran flexibilidad en los requerimientos de huésped y hábitat, lo que les permite adaptarse a los ambientes cambiantes. De esta forma, en algunos países se ha observado una “domesticación” de algunas especies de *Triatoma* silvestre<sup>(3)</sup>.

### Control de la enfermedad en Uruguay

En Uruguay las dos principales especies de *Triatoma* son *T. infestans* (doméstica e importada) y *T. rubovaria* (silvestre y autóctona). La certificación de erradicación del vector domiciliario se logró gracias a la implementación de un programa llamado “Organización de lucha contra la enfermedad de Chagas”, organizado por el Comité Honorario para la Zoonosis del Ministerio de Salud Pública. El mismo consistía en la visita de los domicilios en zonas de riesgo, con la posterior educación y fumigación de las viviendas, llevado a cabo en el año 1985. Una de las primeras medidas que realizó el programa fue la realización de una encuesta serológica nacional para la creación de una base de datos, a partir de la cual se establecieron criterios de riesgo epidemiológico y las acciones antivectoriales<sup>(16,17)</sup>. Se realizó posteriormente a la fumigación, en el mismo año, una segunda encuesta nacional en escolares pertenecientes a los departamentos de Artigas, Rivera y Tacuarembó, en el cual los porcentajes de seroprevalencia fueron inferiores al 1%. Esto, junto con los escasos hallazgos de *T. infestans* determinó que una comisión internacional evaluadora certificara el corte de la transmisión vectorial en Uruguay<sup>(16)</sup>.

El control de la enfermedad de Chagas posee un marco legal en Uruguay que incluye un decreto de Ley del año 1985 que determina la realización de “screening” de Chagas en bancos de sangre, por lo que esta vía de infección

se encuentra controlada. También hay un Decreto de Ley del año 1995 que dicta que se debe hacer control en todas las embarazadas procedentes de áreas endémicas (todo el país menos Canelones, Montevideo, Maldonado, Rocha, Treinta y tres y Lavalleja), y aquellas que se atiendan en el Pereira Rossel. En el año 2007 se incluye un ítem de Chagas en el carné de control perinatal<sup>(17,18)</sup>.

## **Presentación clínica**

La enfermedad de Chagas clásicamente se divide en dos fases: aguda y crónica

### Fase Aguda

El período de incubación (período entre la exposición del patógeno y la aparición de signos y síntomas) depende de la vía de transmisión: para la vía vectorial es de 1 a 2 semanas, para la transfusional de 20 a 40 días, y para la vertical y oral es de 3 a 22 días<sup>(2,10)</sup>. La duración de esta fase varía entre 8 a 12 semanas. Durante la misma, la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos o presentan manifestaciones inespecíficas como fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, adenopatías y edema subcutáneo (localizado o generalizado). Algunos pacientes que adquieren la infección por vía vectorial, pueden presentarse con edema y eritema indurado en el sitio de inoculación conocido como “Chagoma”. Cuando la inoculación se produce por la mucosa ocular, se manifiesta como un edema palpebral, periocular unilateral e indoloro, conocido como “signo de Romaña”<sup>(2,3)</sup>. Existe una forma grave de esta fase que se presenta en menos del 1% de los pacientes, y se caracteriza por miocarditis, derrame pericárdico y/o meningoencefalitis. La misma presenta un alto riesgo de mortalidad<sup>(2,3,10)</sup>.

La mayoría de los recién nacidos infectados son asintomáticos, pero una minoría se presenta con enfermedad severa. La sintomatología puede incluir bajo peso al nacer, prematurez, Apgar bajo, hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia. Las manifestaciones de la enfermedad severa en niños

incluyen meningoencefalitis, mega síndromes gastrointestinales, anasarca, neumonitis y/o distrés respiratorio.

Muchas veces la enfermedad es difícil de reconocer por la inespecificidad de sus síntomas y porque el diagnóstico no es considerado, sobre todo en aquellos países donde la enfermedad no es endémica<sup>(3,19)</sup>.

### Fase Crónica

Luego de la fase aguda los niveles de parasitemia se vuelven indetectables al microscopio, y en ausencia de un tratamiento adecuado el paciente ingresa en la fase crónica de la enfermedad<sup>(3)</sup>. Terminada la fase aguda, existe un período entre 10 y 30 años en el cual se encuentra aproximadamente un 70% de los pacientes infectados, y se denomina “fase crónica indeterminada”<sup>(20)</sup>. La misma está definida por la presencia de infección confirmada por test parasitológicos (en fase aguda) y test serológicos, un ECG (electrocardiograma) normal, radiografía de tórax y abdomen normal, y la ausencia de síntomas y signos clínicos característicos de la enfermedad. Los pacientes en esta forma de la infección tienen un excelente pronóstico y su expectativa de vida es similar a la de los individuos no infectados<sup>(21)</sup>. Entre el 20 y 30% de las personas que presentan la fase indeterminada, progresan en un período de años a décadas a enfermedad cardíaca y/o gastrointestinal<sup>(3)</sup>. Con menor frecuencia puede afectarse el aparato urinario, glándulas suprarrenales, aparato respiratorio y sistema nervioso central<sup>(20)</sup>. La cardiomiopatía se debe a un proceso inflamatorio que abarca las cámaras, daño al sistema de conducción, y ocasionalmente aneurisma apical. Se piensa que la patogenia de la enfermedad implica la persistencia parasitaria en el tejido cardíaco y la respuesta inmunológica del miocardio<sup>(21)</sup>. La falla cardíaca chagásica está asociada con una mayor mortalidad que la falla cardíaca por otra causa, y la muerte súbita es responsable de casi dos tercios de las muertes por la forma cardíaca de Chagas<sup>(2)</sup>. La enfermedad digestiva es menos frecuente que la producida a nivel cardíaco, se sitúa entre el 10 y el 20% de los casos. Se manifiesta mayoritariamente como megacolon y/o megaesófago<sup>(20)</sup>, producto de lesión en el plexo de

Auerbach; la denervación lleva a una pérdida de la coordinación motora y acalasia de los esfínteres lo que dificulta el vaciamiento de estos segmentos, llevando a la dilatación de los órganos<sup>(2)</sup>. En un 20 a 30% coexiste con enfermedad cardíaca<sup>(20)</sup>.

## **Diagnóstico**

En la infección aguda el diagnóstico se basa en la detección parasitaria mediante observación microscópica de sangre fresca, en la cual se observan los tripomastigotas móviles. La tinción de frotis de sangre con Giemsa también puede ser diagnóstica. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica diagnóstica sensible en la fase aguda, y también puede ser utilizada para monitorear la infección en receptores de órganos infectados con *T. cruzi* o luego de una exposición accidental<sup>(3,22)</sup>.

Durante la fase crónica el diagnóstico de la enfermedad se basa en 3 métodos serológicos para la detección de anticuerpos IgG anti *T. cruzi*. Estas son: hemaglutinación indirecta, ELISA (enzimo-inmuno ensayo) e inmunofluorescencia indirecta. Dos test serológicos positivos para diferentes antígenos son utilizados para elevar la sensibilidad diagnóstica<sup>(22)</sup>.

Para la detección de infección vertical se recomienda examinar el microhematocrito con la tinción de Giemsa. El examen microscópico del cordón umbilical, así como de sangre periférica del neonato mediante esta técnica, se recomienda dentro del primer mes de vida. No se aconsejan las pruebas inmunológicas hasta después de los 8-9 meses ya que hasta este período persisten los anticuerpos maternos<sup>(2,19)</sup>.

## **Tratamiento**

Existen solamente 2 fármacos recomendados para el tratamiento tanto de la fase aguda como de la crónica, aunque ninguno aprobado por la FDA (Administración de Drogas y Alimentos, Departamento de salud y servicios humanos de Estados Unidos). Estos son utilizados desde hace más de 50 años.

El Nifurtimox surgió en 1960 para tratar la fase aguda de la enfermedad. Es un tripanocida que actúa tanto contra los tripomastigotas como contra los amastigotas. Su potencia es débil lo que lleva a que la droga tenga que ser utilizada por largos períodos de tiempo. Los pacientes en tratamiento con nifurtimox pueden sufrir efectos adversos frecuentes que involucran trastornos digestivos graves y efectos sobre el sistema nervioso central y periférico<sup>(23)</sup>.

El Benznidazol fue introducido en el año 1970, siendo considerado actualmente el tratamiento de elección en adultos por su mayor tolerancia. Sus efectos adversos son reacciones de hipersensibilidad manifestadas principalmente por alteraciones dermatológicas; a largo plazo se puede presentar neuropatía periférica la cual una vez instalada es indicación de suspensión del tratamiento. Otras indicaciones de esta conducta son las alteraciones de la medula ósea<sup>(3,23,24)</sup>.

En la fase aguda ambas drogas reducen la severidad de los síntomas, acortan el curso clínico y reducen la duración de la parasitemia detectable. La cura serológica luego de 12 meses de tratamiento bien dirigido ocurre en el 80% de los pacientes<sup>(24)</sup>.

Debido a la alta frecuencia de efectos adversos y a la poca eficacia en la fase crónica, se plantea la necesidad del desarrollo de nuevos fármacos más específicos. Como consecuencia la enfermedad de Chagas se considera un problema de salud pública por su morbilidad y mortalidad generada en América Latina, con especial énfasis en las áreas más vulnerables<sup>(24)</sup>.

## **OBJETIVO GENERAL**

Unificar la información actual de la enfermedad de Chagas a nivel mundial mediante la realización de una búsqueda bibliográfica.

## **Objetivos específicos**

Identificar nuevas formas de transmisión de la infección.

Describir las nuevas características epidemiológicas.

Sistematizar la información actual pertinente al desarrollo de nuevos fármacos.

## **METODOLOGÍA**

Para la realización de esta revisión se utilizó la base de datos Pubmed desde la cual se seleccionaron revisiones relevantes mediante la utilización de términos de búsqueda como: “Chagas”, “Chagas and treatment”, “Chagas and drugs development”, “Chagas and epidemiology”, “Chagas and clinic”.

De los resultados de la búsqueda se seleccionaron los artículos en base a fechas de publicación y resúmenes. Se incluyeron artículos desde el año 2002 hasta los publicados en junio de 2014. La excepción a este criterio de inclusión fue el artículo original de Carlos Chagas de 1909 y el artículo “Gastric invasion by *Trypanosoma cruzi* and induction of protective mucosal immune responses” de 1996. Se revisaron también bibliografías citadas en estas revisiones. Los artículos que se seleccionaron se encontraban escritos en los idiomas español, inglés y portugués.

En los casos en los que se encontraron diferencias entre los datos tanto cualitativos como cuantitativos se utilizaron los datos del artículo más actual.

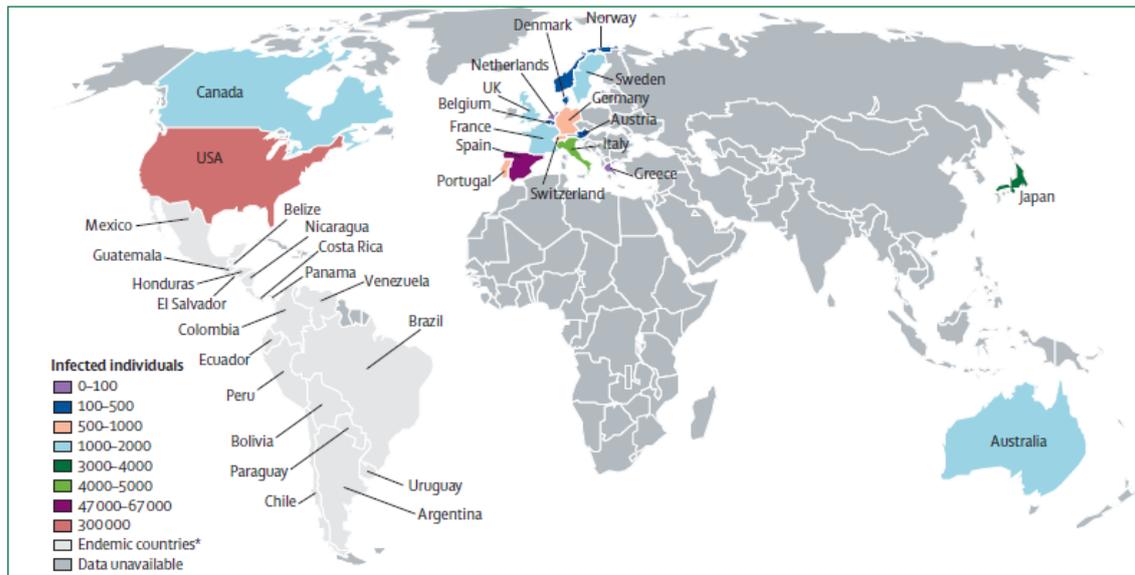
Por otro lado se incluyó información proveniente de una entrevista con la Dra. Yester Basmadján, Directora del Programa Nacional de Chagas en Uruguay hasta el año 2012.

Las citas bibliográficas fueron incorporadas utilizando el gestor bibliográfico Mendeley.

## **RESULTADOS**

La enfermedad de Chagas es una enfermedad “Latinoamericana” endémica en México, Centro y Sudamérica<sup>(8)</sup>. Sin embargo, se ha ido desarrollando una transición epidemiológica desde el 2000, comenzando a cobrar relevancia la

enfermedad en nuevas zonas. Esto surge como consecuencia de la expansión de los flujos migratorios convirtiendo a la enfermedad en un problema a nivel mundial<sup>(25)</sup>. Los países no endémicos comprenden a: Francia, España, Italia, Japón, Australia, Canadá y Suiza<sup>(9)</sup>. No se puede clasificar a Estados Unidos en un área donde la enfermedad es no endémica, en el mismo sentido que Japón o Europa, ya que la mitad sur de este país contiene ciclos zoonóticos establecidos de *T. cruzi*, involucrando varias especies de *Triatoma* y hospederos mamíferos<sup>(3,9,26)</sup>. Sin embargo tampoco se puede clasificar como endémico ya que la mayoría de los individuos infectados con *T. cruzi* en Estados Unidos son inmigrantes que provienen de áreas endémicas<sup>(3)</sup>. (Figura 3).



**Figura 3:** N° estimado de inmigrantes con la infección de *T. cruzi* viviendo en países no endémicos. (Rassi AJ, Rassi A, Marin-Neto J. Chagas disease. Lancet. 2010;375(9723):1388–402)

A pesar de que Brasil fue certificado en el año 2006 como libre del vector doméstico (*T. infestans*)<sup>(27)</sup>, existen especies salvajes del mismo que están ampliamente distribuidas en todo el territorio y que poseen la capacidad de transmitir el parásito. Existen 142 especies de *Triatoma* de las cuales 62 han sido encontradas en Brasil<sup>(28)</sup>. Esta misma situación ocurre en otros países en

los que también se ha logrado la certificación. En el año 2008, en el departamento de Salto, Uruguay, se constató el caso de un paciente que desarrolló la enfermedad aguda. Fue tratado durante un mes por el diagnóstico incorrecto de celulitis preorbitaria cuando en realidad presentaba el signo de Romaña, característico de la enfermedad por transmisión vectorial. Este error diagnóstico se debió en parte a la no sospecha de la enfermedad debido a la certificación de erradicación del vector doméstico en Uruguay. Sumado a esto, no se tuvo en cuenta que en el país existen 10 especies de *Triatoma* silvestre capaces de transmitir la enfermedad. El estudio epidemiológico de este caso reveló que el paciente tuvo contacto con el vector *Traiatoma ruvobaria* en Artigas, donde se dinamitó un cerro en el que el paciente trabajaba, dejando expuestos a los *Triatomas*. Durante la investigación varios trabajadores reconocieron haber visto al vector en la zona<sup>(17)</sup>.

Se ha estudiado el proceso de “domesticación” del vector salvaje. La mayoría de estudios sobre este tema han sido realizados en Brasil encontrando que este proceso se debe en parte a la deforestación producida en el Amazonas. Como consecuencia, el *Triatoma* se encuentra con la necesidad de hallar un nuevo hábitat, sintiéndose atraído por la luz y la temperatura de las casas además de una fuente de alimentación (humanos y mamíferos domésticos), encontrando un ambiente propicio para su supervivencia<sup>(29)</sup>.

Las manifestaciones de la enfermedad de Chagas dependen, en parte, de tres factores que interactúan entre sí. Estos son: la genética del parásito, la respuesta inmunogenética del huésped y factores ambientales. Como consecuencia se ha observado por ejemplo que hacia el sur del Amazonas predomina la forma digestiva la cual se encuentra con menos frecuencia en el norte de Sudamérica, América Central y México<sup>(2,30)</sup>.

### **Nuevas formas de transmisión**

La transmisión por vía oral es considerada a partir de 1930 como un posible mecanismo de transmisión mediante la ingestión de deyecciones de *Triatomas*. Sin embargo, no es sino hasta el año 1965 que se publicó el primer reporte de

transmisión de la enfermedad por esta vía en humanos en Teutonia, Río Grande del Sur, Brasil<sup>(6,10)</sup>. En el mismo se documentaron 17 pacientes que presentaron simultáneamente enfermedad de Chagas en etapa aguda sin poder ser explicada por el mecanismo clásico de transmisión vectorial, presumiéndose la posibilidad de la transmisión por ingesta de vegetales contaminados. Luego de varios años sin constatar la evidencia de la transmisión por esta vía, fue recién en el año 1996 cuando se alcanza la certeza de la transmisión oral, al contar con evidencia de que el parásito es capaz de resistir a la acidez estomacal. En este año hubo 15 casos autóctonos de enfermedad aguda por esta vía en Mazagado, Brasil<sup>(6)</sup>. En Colombia, hasta el año 2009 se han identificado tres brotes de enfermedad aguda asociados a la transmisión oral; el primero ocurrió en el poblado de Tibú en la cual 6 soldados se presentaron con miocarditis Chagásica. En Venezuela en el año 2007, se presentó un brote en un colegio en la localidad de Chichiriviche en donde 47 estudiantes y 3 profesores se contaminaron con jugo de guayaba, presentando 3 casos fatales. En Argentina se reportó el caso de un niño que se alimentó de animales infectados, falleciendo a los 20 días por una miocarditis aguda<sup>(6)</sup>. (Tabla 2)

País	Región	n casos	Mecanismo	Año
Argentina		1	Carne de animales	
	Chaco	1	Sangre quirquincho	
Brasil	Teutonia, Rio Grande do Sul	17	Vegetales	1965
	Catolé do Rocha	26	Jugo de caña	1986
	Santa Catarina	24	Jugo de caña	2005
	Acre	3	Jugo de açai	1968-2005
	Amapá	61	Jugo de açai	1968-2005
	Amazonas	9	Jugo de açai	1968-2005
	Pará	217	Jugo de açai	1968-2005
	Norte – Noreste	94	Jugo de açai/caña	2006
	Norte – Noreste	88	Jugo de açai/caña	2007
Colombia	Tibú, Norte de Santander	6	No determinado	
	Guamal, Magdalena	22	Vino de palma	1999
	Bucaramanga	9	No determinado	2008
	Bucaramanga	1	No determinado	2009
Ecuador	Secumbios		Carne de animales	
Venezuela	Chinchiriviche	50	Jugo de guayaba	2007
	Chacao	128	Jugo de frutas	2007
	Vargas	88	Jugo de guayaba	2009
	Total casos:	845		

**Tabla 2:** Recopilación de casos de transmisión oral. (Toso A, Vial F, Galanti N. Transmisión de la enfermedad de Chagas por vía oral. Rev Med Chil. 2011;139:258–66.)

La infección por la vía oral ha sido atribuida a la contaminación por la maceración de *Triatomas* infectados con *T. cruzi* presentes en frutas usadas para la preparación de jugos, o a la presencia de *T. cruzi* en carne o sangre de animales infectados<sup>(10)</sup>. La contaminación también se puede dar por secreción anal u orina de marsupiales infectados. Se ha encontrado el parásito en leche humana de pacientes cursando la fase aguda de la enfermedad<sup>(6)</sup>. El consumo de alimentos y bebidas contaminadas ha sido reportado en distintos estados de Brasil, donde la vía de transmisión oral emerge como el mecanismo más importante de transmisión<sup>(10)</sup>.

La máxima capacidad infectiva por esta vía se produce por el tripomastigota metacíclico presente en el tracto digestivo y/o las deposiciones de los triatominos. Esta forma del parásito es resistente a la capacidad proteolítica gástrica y posee la capacidad de adherirse y penetrarla. Se cree que esta propiedad es debida a la presencia de una glicoproteína específica, la gp82 (glicoproteína 82)<sup>(6)</sup>.

La presentación clínica difiere con la de las formas tradicionales de la infección, y sus manifestaciones son más graves, presentando mayor mortalidad. Se observa una latencia de aproximadamente 5 días post ingesta, luego de la cual se expresan manifestaciones agudas resultando muchas veces en miocarditis, falla cardíaca y meningoencefalitis. El pronóstico es peor cuanto menor sea la edad del paciente<sup>(6)</sup> y el pico de mortalidad se presenta en las primeras 2 semanas<sup>(31)</sup>.

Es la vía de transmisión con manifestaciones más graves ya que se piensa que el inóculo por vía oral es mucho mayor. Esto se debe a que la carga parasitaria es menor en una deyección que la encontrada en alimentos, donde se maceran numerosos *Triatomas* a la vez<sup>(17)</sup>.

## **Diagnóstico**

Recientemente se han comenzado a utilizar distintos test que se suman a los descritos con anterioridad para el diagnóstico de la enfermedad. El Stat-Pack y el Imbios son test utilizados para realizar un diagnóstico serológico rápido, pero estos presentan variaciones tanto en su sensibilidad como especificidad

dependiendo de la zona geográfica. Se propone que el uso de estos test es más útil en áreas endémicas, con el fin de captar la mayor cantidad de nuevos casos<sup>(32)</sup>.

## **Tratamiento**

Durante la fase aguda el tratamiento anti tripanosoma actúa disminuyendo o eliminando la parasitemia, reduciendo la severidad, la duración de los síntomas y la mortalidad de esta fase. El tratamiento es administrado a todos los pacientes en esta fase, sin importar la forma de adquisición de la enfermedad así como también en la reactivación de la enfermedad por inmunodeficiencia del huésped<sup>(2)</sup>.

En el 2006 un panel de expertos del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomendó que el tratamiento se ofreciera a adultos menores de 50 años que se encuentran en la fase indeterminada de la infección, o a aquellos que presenten síntomas leves a moderados. En mayores de 50 años el tratamiento en esta fase sería opcional dado que no existen datos concluyentes. Está contraindicado durante embarazo y en pacientes con falla hepática y/o renal severa<sup>(2)</sup>.

Los fármacos tradicionales para el tratamiento son Nifurtimox y Benznidazol. La presentación del Nifurtimox es en tabletas, la dosis en adultos es 8-10 mg/día y en jóvenes 15 mg/día por 90 días. En cuanto al Benznidazol su presentación es oral en comprimidos con una dosis recomendada de 5-7 mg/día en adultos y 5-10 mg/día en los jóvenes por 60 días<sup>(23)</sup>. En un comienzo estos fueron usados únicamente en la fase aguda debido a sus efectos adversos en la fase crónica. Hoy día existen evidencias que los efectos secundarios más graves son cada vez menos frecuentes en los grupos de personas jóvenes, por lo cual se planteó en el año 2006 su continuidad en el tratamiento en la fase crónica<sup>(33)</sup>, y esta recomendación sigue en vigencia hasta la actualidad. Algunos autores plantean la posibilidad de una terapia combinada como por ejemplo Nifurtimox y Benznidazol, en tratamientos de corto plazo (30 días) en intervalos de entre 30 y 60 días repetidos durante 6 meses a un año<sup>(34)</sup>.

Una problemática que presentan estos fármacos tradicionales es la de no contar con posología en soluciones para el tratamiento de lactantes y niños. Sin embargo se está desarrollando una fórmula de Benznidazol para facilitar la administración pediátrica, a través de la DNDi (Iniciativa de Drogas para Enfermedades Desatendidas)<sup>(23)</sup>.

### **Búsqueda de nuevos fármacos**

Por la problemática expuesta anteriormente acerca de las limitantes en el tratamiento actual de la enfermedad de Chagas, se presenta la necesidad del desarrollo de nuevos fármacos, más eficientes (tanto en la fase aguda como en la crónica), más seguros y con mayor tolerancia para el paciente.

El desarrollo de un nuevo fármaco implica, en primer lugar, la búsqueda de un blanco a través de investigación básica. El mismo debe ser idealmente vital para el parásito y no encontrarse en el hospedero, o en caso de hacerlo, no causar graves efectos adversos. Luego se buscan o diseñan inhibidores del blanco identificado, que para el caso de fármacos de enfermedad de Chagas deben cumplir con ciertos criterios fijados por la OMS: ser administrado por vía oral, eficaces en fase indeterminada y crónica, y un régimen de tratamiento completo menor a 60 días<sup>(35)</sup>. Una vez logrado este objetivo, se pasa a una etapa pre-clínica en animales de experimentación donde se estudia las siguientes características del fármaco: toxicidad, farmacocinética, farmacodinamia, escalado, desarrollo analítico y farmacéutico. Superada esta etapa, se avanza a la etapa clínica la cual consta de cuatro fases: la fase I implica estudios toxicológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos con 20 a 100 voluntarios sanos; la fase II implica la confirmación terapéutica en 100 a 500 pacientes, pasando luego a la Fase III que consiste en la ampliación de la fase anterior a 1000-3000 paciente. En cuanto a la Fase IV, esta se realiza una vez que el fármaco es comercializado y su objetivo es vigilar la seguridad y eficacia<sup>(36)</sup>. De cada 1000 posibles medicamentos nuevos uno solo será autorizado en un periodo aproximado de entre 10 y 15 años.

En la actualidad la enfermedad de Chagas se encuentra dentro de las denominadas enfermedades desatendidas como consecuencia de que la mayoría de los afectados pertenecen a sectores socio-económicos desfavorecidos, por lo que los laboratorios farmacéuticos no se encuentran interesados en invertir en el desarrollo de nuevas drogas. Este desinterés se menciona como una de las causas de que las empresas Bayer y Roche, las que patentaron los fármacos nifurtimox y benznidazol respectivamente, transfirieron la manufacturación de estos a otros laboratorios farmacéuticos. La producción de nifurtimox hoy día se realiza en la Asociación Gubernamental de la Compañía Farmacéutica de Brasil (laboratorios LAFEPE), y la del bendnidazol por una alianza argentina con capital público y privado<sup>(23,37)</sup>.

A pesar de las dificultades que existen para la producción de nuevos fármacos, son muchos los que se encuentran en las distintas fases de desarrollo para su aprobación.

### Investigación básica

Existen varios estudios que han demostrado la existencia de posibles blancos para el desarrollo de nuevas drogas. Ejemplos de ello son: los inhibidores de la biosíntesis del ergosterol (posaconazol y ravuconazol), inhibidores de la cruzipaína (cisteína proteasa de *T. cruzi*), bisfosfonatos (análogos de pirofosfoato metabólicamente estables que inhiben a la pirofosfato-farnesil sintasa), inhibidores de la tripanotión sintetasa, inhibidores del metabolismo redox, etc<sup>(38)</sup>.

La cruzipaína es una cisteína proteasa también llamada GP57/51 que degrada proteínas, su acción radica en inhibir la respuesta inmune al inicio de la infección, cuando *T. cruzi* ingresa a los macrófagos del huésped. La cruzipaína ha sido aislada en todas las etapas del ciclo de vida de *T. cruzi*, pero la misma se localiza en distintos compartimentos: en epimastigotas se encuentra en los lisosomas que se ubican en su extremo posterior y en la fase de amastigota intracelular se encuentra en los lisosomas y en la superficie del parásito siendo esencial para el mismo. Debido a esto se comprobó que opera en dos microambientes químicos distintos, en los lisosomas a pH 5,5 mientras que en

la superficie lo hace a un pH de 7,4. Esto es relevante para la búsqueda de inhibidores ya que deberían ser activos en ambos microambientes<sup>(35,39)</sup>. Un notable ejemplo de esto es el K-777. Esta molécula es una sulfona de vinilo que inhibe la cruzipaina y fue capaz de curar la infección por *T. cruzi* en estudios preclínicos. El K-777 puede ser seleccionado como fármaco suficientemente selectivo y efectivo para curar *T. cruzi* en modelos murinos en fase aguda y no aguda, así como disminuir el daño cardíaco en perros. También se produjo aumento del efecto sobre la muerte del parásito cuando se utiliza en combinación con Benznidazol. Es importante notar que K-777 tiene actividad contra múltiples cepas de *T. cruzi*, ya que este parásito comprende numerosas poblaciones clonales con diversas características, incluyendo diferencias en la sensibilidad y resistencia a Nifurtimox y Benznidazol. Múltiples estudios en modelos de ratón con enfermedad aguda han mostrado que la inhibición puede curar la infección en tratamiento de 20-30 días, superando uno de los criterios definidos por la OMS anteriormente<sup>(40)</sup>. En el año 2005 el Instituto por Un Mundo Saludable (iOWH), suspendió la continuidad de este estudio, ya que K-777 mostro hepatotoxicidad en ratones. Simultáneamente el Instituto Nacional de Enfermedades Alérgicas e Infecciosas (NIAID- EEUU) continuó con estudios de seguridad, demostrando que la dosis necesarias para generar hepatotixicidad no serían alcanzadas en el tratamiento. Debido a esto se decidió pasar a fase clínica, de la cual a la fecha no se encuentran datos<sup>(35)</sup>.

Varios grupos de investigación han identificado enzimas involucradas en la síntesis y metabolismo redox del tripanotión, como potenciales blancos terapéuticos. Esta vía es única de protozoarios kinetoplástidos. Varias enzimas de esta vía, incluyendo a la tripanotión reductasa y a la tripanotión sintetasa, han sido validadas genéticamente. El diseño de inhibidores específicos de esta vía ha recibido mucha atención en los últimos 15 años, y muchos compuestos han sido identificados como inhibidores de estas enzimas y agentes tripanocidas *in vivo*<sup>(38)</sup>.

Por otra parte se estudió la triparredoxina peroxidasa (TXNPx), una peroxidasa que depende del sistema tripanotión para su regeneración. Se vio que la misma

aumenta su expresión en presencia de agentes oxidantes en dosis subletales. La TXNPx contribuye a contrarrestar las defensas oxidantes de las células fagocíticas en el proceso de infección, aumentando así la supervivencia del parásito en las mismas. Los resultados de este estudio mostraron que los parásitos que sobreexpresaban las TXNPx citosólica y mitocondrial fueron más resistentes al estrés oxidativo, siendo capaces de sobrevivir y replicarse eficientemente en macrófagos. También demostraron que son más resistentes a especies reactivas del oxígeno y su expresión esta aumentada en cepas virulentas con respecto a no virulentas<sup>(41)</sup>. Gracias a esto se encontró evidencia de que la TXNPx es un factor de virulencia, lo cual permite avanzar hacia el diseño de inhibidores mediante modelos *in vitro* en parásitos e *in vivo* en modelos animales<sup>(42)</sup>.

Un grupo de investigadores de Brasil ha demostrado que las Prolyl oligopeptidasas parasitarias juegan un importante rol en las interacciones de los protozoarios con sus huéspedes mamíferos, y deben ser considerados un buen blanco terapéutico no solo para la enfermedad de Chagas sino también para otras tripanosomiasis<sup>(43)</sup>.

#### Fármacos en fase pre-clínica

Un grupo de investigadores desarrolló un estudio con drogas aprobadas por la FDA para otras patologías y probar su acción sinérgica para tratar la enfermedad de Chagas. Se encontraron 8 pares de drogas que probaron mediante estudios de farmacocinética disminuir el crecimiento de *T. cruzi*. Dentro de estos se destacaron: la combinación de amlodipina (bloqueador de los canales de calcio) junto con posaconazol, que resultó ser la más efectiva para disminuir la parasitemia en modelos murinos, que ambos fármacos administrados por separado. Esta combinación alcanzó niveles de supresión casi totales de la parasitemia y entre un 80-100% de sobrevida. La combinación de posaconazol y clemastina (antihistamínico), también demostró disminuir los niveles de parasitemia pero en un nivel menor; mientras que la combinación de posaconazol con benznidazol demostró mejores resultados que ambos fármacos por separado, pero no tan efectivo como lo observado en

otros estudios<sup>(44)</sup>. Como por ejemplo el realizado en Brasil en el año 2013 en el cual se probó que esta terapia combinada fue significativamente más eficaz en reducir los niveles de parasitemia y los porcentajes de curación en modelos murinos, que ambos fármacos independientemente<sup>(45)</sup>. Las restantes combinaciones no mostraron actividades de acción sinérgica significativas. La utilización de drogas aprobadas por la FDA para otras patologías, para desarrollar un tratamiento combinado contra la enfermedad de Chagas parece ser una estrategia prometedora<sup>(44)</sup>.

No sólo se están estudiando fármacos para el tratamiento de la enfermedad, sino que también hay estudios que se evocan al tratamiento de las complicaciones. Un ejemplo de esto es el estudio de células madre para el tratamiento de la cardiomiopatía generada como consecuencia de la enfermedad de Chagas u otras etiologías. El mismo, está en fase preclínica y aún no se ha logrado su aplicación para estudios en seres humanos, ya que no se ha conseguido un nivel aceptable de seguridad ni controles estrictos que podrían hacer posible la aplicación clínica de esta terapia. Lo que se busca con estos estudios en modelos animales, es obtener regeneración miocárdica a través del implante de células madres para mejorar así la función del corazón y revertir la remodelación ventricular<sup>(46)</sup>.

### Fármacos en fase clínica

Posaconazol es un agente anti fúngico de la clase triazol. Su actividad anti tripanocida ha sido probada tanto *in vitro* como *in vivo*. Actúa bloqueando la síntesis de ergosterol del parásito, el cual es un esteroide de membrana esencial. Este bloqueo no afecta al ergosterol de los mamíferos<sup>(47)</sup>. En un modelo murino de enfermedad en fase aguda se describió una tasa de cura que superó el 90%, mientras que en este mismo modelo el benznidazol lo logró sólo en un 76% de los casos. En el modelo murino para enfermedad en fase crónica, posaconazol se asoció con una tasa de cura por encima del 60% y entre los tratados con benznidazol ninguno alcanzó la cura. Debido a estos resultados, a la seguridad y a los pocos efectos adversos de posaconazol en personas que recibieron esta droga como tratamiento de infecciones fúngicas,

se diseñó un ensayo clínico randomizado en tres centros del Programa Internacional de Salud del Instituto Catalán de Salud (PROSICS). En el mismo se pretendía evaluar la eficacia, seguridad y perfil de efectos secundarios en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica. Los resultados de este estudio desafortunadamente mostraron sólo actividad supresora en la misma medida que el benznidazol. El posaconazol no mostro eficacia, ya que la mayor parte de los pacientes tratados con las drogas mostraron ser positivos para detección de ADN de *T. cruzi* en mayor proporción que benznidazol. En cuanto a los efectos adversos, el benznidazol causó que 5 pacientes abandonaran el estudio, mientras que esto no se observó en los pacientes tratados con posaconazol. Con este estudio se concluyó que a pesar de lo prometedor que resultaron los ensayos en modelos murinos, los mismos no se reprodujeron en humanos, debido a que el posaconazol obtuvo un porcentaje significativamente mayor de falla en el tratamiento en contraste con los tratados con benznidazol, que es el estándar de tratamiento actualmente. Se sugiere que la causa por la cual el posaconazol no fue efectivo en la curación de la fase crónica de la enfermedad de Chagas, es debido a que podrían existir formas de amastigotas quiescentes de *T. cruzi* contra las cuales los inhibidores del ergosterol fueran menos efectivos. A pesar del resultado desfavorable de este estudio se plantea la posibilidad de que los inhibidores del ergosterol puedan resultar ser una droga útil en futuras terapias combinadas<sup>(40)</sup>.

## **CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS**

No existe ningún sistema internacional que monitorice y recolecte datos epidemiológicos de forma global, por ende las cifras de infectados son un mero estimativo.

Pese a que algunos países se han certificado libres del vector, no se debería abandonar la vigilancia epidemiológica en los mismos debido a los cambios en el comportamiento del vector, así como resurgimiento del mismo.

Se debe hacer énfasis en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con enfermedad de Chagas aún en los países no endémicos, ya que la erradicación del vector o la ausencia del mismo generan desconocimiento por parte de los proveedores de salud. También es necesario educación poblacional.

Existen carencias en las herramientas diagnósticas de la enfermedad, como test rápidos y diagnósticos, debido a su baja especificidad y acceso. Además debería mejorarse el “screening” de la enfermedad en algunos países no endémicos, debido a la alta tasa de inmigrantes en los mismos. Se debería insistir en el “screening” y diagnóstico en las vías transfusional y vertical, ya que son las principales vías de transmisión en estos países.

A pesar de que existen nuevos fármacos en desarrollo, hasta la fecha ninguno ha superado la fase IV. Es necesario destinar fondos a la investigación y desarrollo de los mismos debido a lo prometedores de algunos blancos encontrados. Es imprescindible y de suma importancia el desarrollo de nuevas drogas más seguras y curativas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chagas C. Nova tripanozomiaze humana. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1:159–218.
2. Rassi A, Marcondes de Rezende J. American trypanosomiasis (Chagas disease). Infect Dis Clin North Am. 2012 Jun;26(2):275–91.
3. Bern C, Kjos S, Yabsley MJ, Montgomery SP. Trypanosoma cruzi and Chagas' Disease in the United States. Clin Microbiol Rev. 2011 Oct;24(4):655–81.
4. Gorla D, Noireau F. Geographic distribution of Triatominae vectors in America. Am Trypanos (Chagas Dis One hundred years Res. 2010;1:209–31.
5. Rassi AJ, Rassi A, Marin-Neto J. Chagas disease. Lancet. 2010;375(9723):1388–402.
6. Toso A, Vial F, Galanti N. Transmisión de la enfermedad de Chagas por vía oral. Rev Med Chil. 2011;139:258–66.
7. Machado F, Jelicks L, Kirchhoff L. Chagas Heart Disease: Report on Recent Developments. Cardiol Rev. 2012;20(2):53–65.
8. Machado F, Dutra W, Esper L. Current understanding of immunity to Trypanosoma cruzi infection and pathogenesis of Chagas disease. Semin Immunopathol. 2012;34(6):753–70.
9. Gascon J, Bern C, Pinazo M. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. elsevier. 2010;115:22–7.
10. Sánchez L, Ramírez J. Congenital and oral transmission of American trypanosomiasis: an overview of physiopathogenic aspects. Parasitology. 2013;140:147–59.
11. Benjamin R, Stramer S, Leiby D. Trypanosoma cruzi infection in North America and Spain: evidence in support of transfusion transmission. Transfusion. 2012;52(9):1913–21.
12. Chin-Hong P V, Schwartz BS, Bern C, Montgomery SP, Kontak S, Kubak B, et al. Screening and treatment of chagas disease in organ transplant recipients in the United States: recommendations from the chagas in transplant working group. Am J Transplant. 2011 Apr;11(4):672–80.
13. Hoft D, Farrar P, Kratz-Owens K, Shaffer D. Gastric invasion by Trypanosoma cruzi and induction of protective mucosal immune responses. Infect Immun. 1996;64:3800–10.
14. Organization PAH [Internet]. Enfermedad de Chagas (Trypanosomiasis americana). 2012 [cited 2014 Sep 2]. Available from: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=3591&Itemid=3921&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=3591&Itemid=3921&lang=en)
15. Salvatella R. Enfermedad de Chagas, algunos aspectos de su situación epidemiológica a los 100 años de su descripción. In: OPS, editor. A 100 años del descubrimiento de la enfermedad de Chagas: contribuciones desde Uruguay. Montevideo; 2009. p. 13–7.
16. Basmadján Y, Calegari L. Enfermedad de Chagas en Uruguay. Aportes del departamento de parasitología y micología (Facultad de Medicina, Universidad de la

- República) a su estudio y control. In: OPS, editor. A 100 años del descubrimiento de la enfermedad de Chagas: contribuciones desde Uruguay. Montevideo; 2009. p. 19–27.
17. Comunicación personal con la Dra. Yester Basmadján. Montevideo; 2014.
  18. Lena A. Presentación clínica de la etapa crónica de la enfermedad de Chagas en una población atendida en el hospital regional de Tacuarembó entre los años 1988 y 1999. In: OPS, editor. A 100 años del descubrimiento de la enfermedad de Chagas: contribuciones desde Uruguay. Montevideo; 2009. p. 29–39.
  19. Oliveira I, Torrico F, Muñoz J, Gascon J. Congenital transmission of Chagas disease: a clinical approach. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(8):945–56.
  20. Bulla D. Clínica y tratamiento de la enfermedad de Chagas. In: OPS, editor. A 100 años del descubrimiento de la enfermedad de Chagas: contribuciones desde Uruguay. Montevideo; 2009. p. 41–63.
  21. Nunes MCP, Dones W, Morillo C a, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 27;62(9):767–76.
  22. Chagas C de expertos de la O en control de la E de C. Control de la enfermedad de chagas. 2002.
  23. Barrett MP, Croft SL. Management of trypanosomiasis and leishmaniasis. *Br Med Bull.* 2012 Jan;104:175–96.
  24. Salomon C. First century of Chagas' disease: an overview on novel approaches to nifurtimox and benznidazole delivery systems. *J Pharm Sci.* 2012;101(3):888–94.
  25. Ventura-Garcia L, Roura M, Pell C, Posada E, Gascón J, Aldasoro E, et al. Socio-cultural aspects of Chagas disease: a systematic review of qualitative research. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 Jan;7(9):e2410.
  26. Montgomery SP, Starr MC, Cantey PT, Edwards MS, Meymandi SK. Neglected parasitic infections in the United States: Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg.* 2014 May;90(5):814–8.
  27. OPS/OMS. OPS/OMS certifica a Brasil por haber logrado interrumpir la transmisión vertical del Mal de Chagas. 2006.
  28. Gurgel-Gonçalves R, Galvão C, Costa J, Peterson a T. Geographic distribution of chagas disease vectors in Brazil based on ecological niche modeling. *J Trop Med.* 2012 Jan;2012.
  29. Coura JR, Junqueira AC. Risks of endemicity, morbidity and perspectives regarding the control of Chagas disease in the Amazon Region. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012 Mar;107(2):145–54.
  30. Zingales B, Miles M, Campbell D. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infect Genet Evol.* 2012;12:240–53.
  31. Coura J, Junqueira A, Fernandes O, Valente S, Miles M. Emerging Chagas disease in Amazonian Brazil. *Trends Parasitol.* 2002;18:171–6.

32. Coura JR, Borges-pereira J. What is known and what should be improved : a systemic review. 2012;45(3):286–96.
33. Schofield J, Jannin J, Salvatella R. The future of Chagas disease control. Trends Parasitol. 2006;22(12):583–8.
34. Coura JR, Borges-Pereira J. Chronic phase of Chagas disease: why should it be treated? A comprehensive review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2011 Sep;106(6):641–5.
35. McKerrow JH, Doyle PS, Engel JC, Podust LM, Robertson S a, Ferreira R, et al. Two approaches to discovering and developing new drugs for Chagas disease. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Jul;104:263–9.
36. Cerecetto H, González M. Investigación y desarrollo de agentes activos frente a Trypanosoma cruzi: identificación de potenciales fármacos antichagásicos. In: OPS, editor. A 100 años del descubrimiento de la enfermedad de Chagas: contribuciones desde Uruguay. Montevideo; 2009. p. 73–90.
37. Lopez J. ARGENTINA REANUDA LA PRODUCCIÓN MUNDIAL DE BENZNIDAZOL PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS. p. 11–3.
38. Urbina J. Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches. Acta Trop. 2009;115:55–68.
39. Batista CM, Medeiros LCS, Eger I, Soares MJ. mAb CZP-315.D9: an antirecombinant cruzipain monoclonal antibody that specifically labels the reservosomes of Trypanosoma cruzi epimastigotes. Biomed Res Int. 2014 Jan;2014.
40. Molina I, Gómez J, Salvador F. Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas Disease. new Engl J Medicine. 2014;370(20).
41. Piacenza L, Álvarez M, Irigoín F, Peluffo G, Radi R. Oxidantes y Antioxidantes en las interacciones de Trypanosoma cruzi con células del hospedero: Rol en el control de la infección y virulencia. In: OPS, editor. A 100 años del descubrimiento de la enfermedad de Chagas: contribuciones desde Uruguay. Montevideo; 2009. p. 123–41.
42. Piñeyro D, Parodi A, Robello C. Caracterización molécula de la respuesta al estrés físico químico en Trypanosoma cruzi: una estrategia de detección de factores de virulencia y blancos de acción en fármacos. In: OPS, editor. A 100 años del descubrimiento de la enfermedad de Chagas: contribuciones desde Uruguay. Montevideo; 2009. p. 111–21.
43. Bastos IMD, Motta FN, Grellier P, Santana JM. Parasite Prolyl Oligopeptidases and the Challenge of Designing Chemotherapeutics for Chagas Disease , Leishmaniasis and African Trypanosomiasis. Curren Med Chem. 2013;20:3103–15.
44. Planer JD, Hulverson M a, Arif J a, Ranade RM, Don R, Buckner FS. Synergy testing of FDA-approved drugs identifies potent drug combinations against Trypanosoma cruzi. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Jul;8(7).
45. Figueiredo L, Urbina J, Mayer I, Mazzeti A. Benznidazole and Posaconazole in experimental Chagas disease: positive interaction in concomitant and sequential treatment. PLOS- Neglected Trop Dis. 2013;7(8).
46. De Carvalho KAT, Abdelwahid E, Ferreira RJ, Irioda AC, Guarita-Souza LC. Preclinical stem cell therapy in Chagas Disease: Perspectives for future research. World J Transplant. 2013 Dec 24;3(4):119–26.

47. Shang N, Li Q, Ko T-P, Chan H-C, Li J, Zheng Y, et al. Squalene synthase as a target for Chagas disease therapeutics. PLoS Pathog. 2014 May;10(5).

## **AGRADECIMIENTOS**

- Se agradece especialmente a la Dra. Yester Basmadján por su amable colaboración.
- Al Departamento de Bioquímica de Facultad de Medicina por proporcionar el espacio físico para los encuentros con la tutora Dra. Dolores Piñeyro.



Dra. Dolores Piñeyro