

INTERVENCIONES SANITARIAS

EL TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS COMO ESTRATEGIA DE SALUD PÚBLICA

El tratamiento etiológico de la infección por *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) forma parte de las actividades centrales del Programa Nacional de Chagas. La producción nacional de benznidazol optimizará el acceso y estimulará la práctica de la indicación terapéutica.

Sergio Sosa-Estani

Instituto Nacional de Parasitología "Dr. Mario Fatała Chaben". Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana representa, junto a la geohelmintiasis, la enfermedad desatendida con mayor cantidad de años de vida saludable perdidos por discapacidad en América Latina.¹

El *Trypanosoma cruzi*, su agente etiológico, puede transmitirse por tres vías: vectorial (a través de los triatominos), sanguínea (mediante transfusiones de sangre y donaciones de órganos no controladas, de forma congénita, al compartir jeringas entre usuarios de drogas intravenosas y excepcionalmente, por accidentes de laboratorio o prácticas quirúrgicas con material contaminado) u oral (por medio de alimentos contaminados con heces de vectores infectados).² El área endémica para la vía vectorial se extiende desde el sur de Estados Unidos de América hasta el sur de Argentina y Chile. La transmisión por sangre puede ocurrir en cualquier lugar del mundo donde se encuentren personas infectadas y no existan estrategias de tamizaje. La modalidad oral se describe principalmente, aunque no exclusivamente, en la región amazónica.

La enfermedad afecta a entre 10 y 12 millones de personas en su fase crónica.³ Se estima que entre un 20 y un 30% de los pacientes con infección manifestarán evidencias clínicas de alguna forma (cardíaca, digestiva, neurológica o mixtas). En Argentina se calcula que existen 1.600.000

personas infectadas.

Las estrategias de control deben combinar las acciones de prevención de la transmisión con el diagnóstico y tratamiento oportunos de los individuos infectados.

EL TRATAMIENTO ETIOLÓGICO: EVOLUCIÓN HISTÓRICA

Cuatro grandes momentos históricos han transcurrido en la búsqueda de soluciones para lograr una cura más adecuada de las personas infectadas:

- En los años 60-70 se produjo el desarrollo de las únicas drogas disponibles en la actualidad. En aquel entonces, grupos de investigación clínica demostraron con estudios controlados el efecto terapéutico a través de la desaparición de la parasitemia (usando xenodiagnóstico) y los anticuerpos generados por la infección (usando la serología).

- En los años 80 se abandonó el tratamiento indicado en la fase crónica por suponerse que no era útil e incluso se suspendió la realización de ensayos clínicos para esa etapa. Se consideraba que la evolución de la patología era determinada casi exclusivamente por fenómenos de autoinmunidad y no dependía de la presencia del parásito. No obstante, algunos grupos de investigadores persistieron en la idea de que el tratamiento etiológico en la fase crónica tendría efectos beneficiosos y realizaron estudios observacionales con seguimiento a largo plazo, que

permitieron ver, sobre todo, los efectos relacionados con la desaparición de los anticuerpos, pero también una potencial prevención de la morbilidad.

- En los años 90, la presencia del parásito para el mantenimiento y exacerbación de los fenómenos fisiopatogénicos recuperó su papel esencial, sobre la base de los estudios observacionales y de modelos animales. Se reanudó la realización de ensayos clínicos controlados, que lograron evidencias de la eficacia del tratamiento en niños y adolescentes en fase crónica de la infección y ampliaron así el criterio de indicación terapéutica.⁴

- Desde 2000 hasta el presente aumentó el interés por las alternativas terapéuticas, así se trate de nuevos esquemas o indicaciones con los medicamentos autorizados o de nuevas drogas.⁵⁻⁹

Cabe destacar que el tratamiento etiológico actúa en diferentes niveles: en la prevención primaria, cuando se trata principalmente a niños infectados en fase aguda o crónica y se logra, a través de la cura de la infección, reducir la cantidad de futuras madres, donantes de sangre y órganos portadores del parásito, evitando así la transmisión por sangre (congénita y por transplantes). También lo hace en la prevención secundaria, mediante la cura de infecciones agudas o crónicas antes de que produzcan un daño orgánico en las personas. De esta manera, el

objetivo del tratamiento específico contra la infección con *Trypanosoma cruzi* es eliminar el parásito de la persona infectada, a fin de reducir la probabilidad de que desarrolle la enfermedad (cardíaca, digestiva u otra) y aportar a la interrupción de la cadena de transmisión.⁴

Actualmente, desde el punto de vista etiológico la decisión para recomendar el tratamiento se sustenta en niveles de evidencia (Ver Cuadro 1):

- en fase aguda (transmisión vectorial, congénita, transfusional u oral) o reactivación (nivel 2);
- en fase crónica temprana (niños y jóvenes) (nivel 2);
- inmunosuprimida bajo control de VIH/SIDA con CD por debajo de 200 mm³ o test parasitológico directo positivo, o inmunosuprimida por cualquier razón con test parasitológico directo positivo) (nivel 3);
- víctima de accidentes de laboratorio o quirúrgicos con material contaminado (nivel 3).

Asimismo, pueden ser tratados los pacientes:

- en fase crónica tardía (adultos, sin o con patología clínicamente demostrable, cardíacas, digestivas, etc.) (nivel 2).

En Argentina, desde hace décadas se aplican diferentes estrategias de diagnóstico, que incluyen estudios serológicos en mujeres embarazadas, donantes de sangre y población infantil de áreas endémicas para la transmisión vectorial. También se

utilizan mecanismos de detección en el momento del ingreso escolar en varias provincias afectadas. Estas prácticas permiten que cada año alrededor de 40.000 personas sean diagnosticadas con la infección e ingresen a los diferentes sistemas de salud para su atención.

A nivel mundial existen solamente dos medicamentos autorizados como tripanocidas, que fueron desarrollados en las décadas de 1960 y 1970: nifurtimox (Lampit® de Bayer) y benznidazol (Radanil® de Roche, hasta 2010), respectivamente. En 2004, Roche decidió transferir la producción –junto con el *know how*– al Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE) en Brasil. Así, en 2010 se adquirieron en Argentina los últimos lotes de benznidazol producidos por Roche y LAFEPE quedó como único productor y proveedor de benznidazol para Brasil y el resto del mundo, de la misma manera que Bayer con el nifurtimox.

El escenario de disponer de solo dos medicamentos, producidos por apenas dos laboratorios situados en ambos casos fuera de Argentina, ponía permanentemente en riesgo el acceso. Ante esta situación, el Ministerio de Salud, desde sus áreas de la Subsecretaría de Relaciones Sanitarias e Investigación, el Programa de Producción Pública de Medicamentos y el Programa Nacional de Chagas, condujo en 2010 la mesa de debate sobre benznidazol, con el objeto

de ofrecer una solución adicional mediante la producción nacional del medicamento, destinada inicialmente para abastecer las necesidades de Argentina pero también para exportar a otros países de la región y del mundo que necesitaran tratar pacientes infectados con *Trypanosoma cruzi*. Esta mesa estuvo integrada por áreas técnicas del Ministerio de Salud, organismos de ciencia y técnica que aportaron el potencial de síntesis –como el Instituto Nacional de Tecnología Industrial–, unidades académicas que contribuyeron con su desarrollo de formulaciones de tripanocidas –como las facultades de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Rosario y la Universidad de Córdoba–, el Laboratorio Industrial Farmacéutico (LIF) de Santa Fé (que proporcionó su visión desde el sector público respecto a la factibilidad de la tarea), organizaciones no gubernamentales –como Mundo Sano– y el Laboratorio ELEA, que desde el sector privado ofreció su experiencia en el desarrollo y producción de medicamentos.

En el segundo semestre de 2010, Roche comunicó al Programa Nacional de Chagas que solo recibiría un tercio de la adquisición prevista en el último lote producido. Además, las gestiones iniciadas para adquirir el benznidazol de LAFEPE no prosperaron por falta de stock. El proceso para producir el medicamento en el país tuvo que acelerarse en octubre de

CUADRO 1. Clasificación sobre niveles de evidencia para recomendaciones clínicas.

Niveles de Evidencia	Descripción
1	Buena calidad de estudios clínicos controlados (ECC) de ≥ 200 participantes, o Buena calidad de revisiones sistemáticas (RS) de buena calidad de ECC
2	ECC de < 200 participantes, o ECC metodológicamente defectuoso o ECC contadictorios de > 200 participantes, o Buena calidad de RS de ECC de defectuosa calidad, o RS metodológicamente defectuosos, o Buena calidad de estudios observacionales (Estudios de cohorte)
3	Estudios observacionales de poca calidad o Estudios clínicos controlados defectuosos metodológicamente o contadictorios de < 200 participantes

Fuente: *Choosing an online Clinical decision support resource. A checklist for purchases.* BMJ Evidence Centre (Traducción del autor).

2011, cuando la falta de disponibilidad del medicamento para responder a las demandas programadas en la región confirmó el escenario. En ese contexto, el Laboratorio ELEA y la organización Mundo Sano, ambos nacionales, asumieron el riesgo y la responsabilidad de concretar en un corto plazo el programa de producción de benznidazol (Abarax®) en Argentina, cuyo registro obtuvieron en enero de 2012.

El desarrollo del Laboratorio ELEA cuenta con características destacables. Por un lado, la autonomía en todos los procesos, que incluye la síntesis del principio activo como base esencial para la producción del medicamento; por otro lado, la producción de una presentación de 50 mg, inexistente hasta la fecha, adicional a la de 100 mg y también dispersable, lo cual facilita el tratamiento en la población infantil.

El proceso de producción de benznidazol en Argentina mostró una vez más la importancia de conformar una alianza estratégica entre el sector público y el privado. Este modelo adquiere una relevancia cada vez mayor dentro de un contexto donde el sector público ofrece la plataforma del conocimiento científico y la necesidad de dar respuestas particulares a las enfermedades, mientras el sector privado permite transformar ese conocimiento en un elemento con altos estándares de calidad, proporciona una capacidad de producción a gran escala y una adecuada logística de distribución, mejorando así la accesibilidad.

La disposición de este insumo es ahora esencial: en el Plan Sanitario para Argentina 2010-2016, dentro del cual se encuentra el Programa Nacional de Chagas (PNCh), se ha propuesto optimizar el acceso al tratamiento de las personas diagnosticadas con la infección. Las acciones previstas apuntan a actualizar las guías técnicas a través de consultas con las sociedades científicas y otros expertos, promover los actuales criterios de indicación terapéutica y organizar estrategias de capacitación en diver-

sas modalidades, tales como talleres presenciales, cursos a distancia y rotaciones en centros de referencia. También se han establecido asociaciones estratégicas para instalar la práctica clínica de la atención de las personas infectadas en el primer nivel, mediante una articulación con el Programa REMEDIAR, la Federación de Médicos Generalistas y las sociedades científicas de competencia. Por otro lado, se busca que la asistencia a las personas infectadas (incluida la administración del tratamiento etiológico) sea implementada por todos los subsectores de salud –público, privado y obras sociales–, poniendo énfasis en la práctica de atención primaria.⁴

En el marco del Plan Sanitario, el PNCh tiene previsto implementar hasta 2016 acciones que faciliten la prescripción del tratamiento para cubrir una demanda inicial estimada en 5.000 personas para 2013 y con un incremento de cobertura de al menos un 25% anual, aunque éste dependerá de la cantidad de efectores que adopten la indicación terapéutica como práctica.

Históricamente, a través de su capacidad científica y tecnológica, Argentina ha sido líder en el desarrollo de estrategias para el control de la enfermedad de Chagas. Este papel protagonista se sigue manifestando a través de los trabajos realizados junto a organizaciones internacionales y otros países socios, en una estrecha colaboración destinada a obtener nuevos tratamientos, métodos de diagnóstico y estrategias de prevención de la transmisión. El proceso hoy se ve fortalecido en el país gracias a la tarea llevada a cabo conjuntamente por el Ministerio de Salud y el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva.

El modelo ha demostrado que es posible obtener nuevos productos para el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, desde su creación en 2003, la organización internacional *Drug for Neglected Diseases Initiative*⁷ (Iniciativa de Medicamentos para Enfermedades Olvidadas) ha

logrado generar dos medicamentos para el paludismo producidos en Brasil y otro transferido a Tanzania, uno para la enfermedad del sueño (tripanosomiasis africana) elaborado en Suiza, dos para la leishmaniasis (África e India) y una presentación pediátrica de benznidazol de 12,5 mg, actualmente producida y registrada en Brasil, y bajo evaluación en Argentina.

COMENTARIOS FINALES

Desde el lanzamiento de la producción de benznidazol en Argentina y tras el primer lote piloto de 1.000 frascos, una producción en escala permitiría disponer en el curso de 2012 de la cantidad necesaria para atender la demanda, prevista inicialmente para al menos 5.000 personas por año y con un aumento gradual debido a la indicación creciente del tratamiento. Desde 2012 la región cuenta con dos medicamentos fabricados por tres empresas farmacéuticas (benznidazol, producido por ELEA y LAFEPE; y nifurtimox, elaborado por Bayer). La disponibilidad de ambos productos se debe garantizar para que puedan utilizarse alternativamente en casos de intolerancia o falla terapéutica.

Mientras las acciones de control disminuyen la cantidad de nuevas infecciones, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno son herramientas esenciales para eliminar la enfermedad de Chagas como problema de salud pública. De este modo, se podrá reducir el impacto personal, social y económico en la comunidad y en los sistemas sanitarios, lo que promoverá un mayor bienestar en las personas tratadas y su entorno.

Finalmente, en simultáneo al desarrollo de estos procesos, continúa la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para las enfermedades desatendidas,^{10,11} aunque estos esfuerzos aún representan menos del 1% de la inversión realizada por la industria farmacéutica en investigación y desarrollo. Es por ello que la decisión de producir estos medicamentos debe ser destacada como un claro compromiso social por parte de los actores involucrados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR. The neglected tropical Diseases of Latin America and the Caribbean: a Review of Disease Burden and Distribution and a Roadmap for Control and Elimination. *PLoS Negl Trop Dis*, 2008; 2(9):e300.
- ² Control of Chagas Disease. WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 2002; 905(i-vi):1-109.
- ³ Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. OPS/HDM/CD/425-06. PAHO/WHO, 2006.
- ⁴ Sosa-Estani S, Colantonio L, Segura EL. Therapy of Chagas Disease: Implications for Levels of Prevention. *J Trop Med*, 2012; 2012:292138. [Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317183/pdf/JTM2012-292138.pdf>] [Último acceso: 19 de junio de 2012]
- ⁵ Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, Avezum A, Connolly SJ, Sosa-Estani S, et al. BENEFIT Investigators. Rationale and Design of a randomized placebo-controlled Trial assessing the Effects of etiologic Treatment in Chagas' Cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J*, 2008; 156(1):37-43.
- ⁶ Riarte A, Velázquez E, Prado N, Schijman AG, Ramírez JC, De Rissio AM, et al. "TRAENA": TRAtamiento EN pacientes Adultos. Una evaluación preliminar de un ensayo clínico aleatorizado con benznidazol en la enfermedad de Chagas crónica. VIII taller sobre la enfermedad de Chagas importada. Avances en el tratamiento antiparasitario. Libro de Resúmenes, 2012.
- ⁷ Drugs for Neglected Diseases Initiative – DNDi. A Needs-Driven Collaborative R&D Model for Neglected Diseases. R&D PORTFOLIO, 2011.
- ⁸ Le Loup G, Pialoux G, Lescure FX. Update in Treatment of Chagas Disease. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2011; 24(5):428-434.
- ⁹ Clinical Trial for the Treatment of Chronic Chagas Disease with Posaconazole and Benznidazole. NCT01162967. [Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01162967>]. [Último acceso: 19 de junio de 2012]
- ¹⁰ Bustamante JM, Tarleton RL. Methodological Advances in Drug Discovery for Chagas Disease. *Expert Opin Drug Discov*, 2011; 6(6):653-661.
- ¹¹ Cressey D. Road Map unveiled to tackle neglected Diseases. *Nature*, 2012. [Disponible en: <http://www.nature.com/news/road-map-unveiled-to-tackle-neglected-diseases-1.9938>]. [Último acceso: 4 de junio de 2012].