

Nuevos medicamentos para combatir la enfermedad de Chagas

■ Por Jenny Telleria, PhD., INTERTRYP, Instituto Francés de Investigación para el Desarrollo (IRD) (jenny.telleria@ird.fr).
 Andrea Vela, M.Sc. Instituto Francés de Investigación para el Desarrollo (IRD), Unidad Mixta de Investigación (UMR) INTERTRYP IRD-CIRAD, Universidad de Montpellier, Centro de Investigación para la Salud en América Latina (CISeAL), Pontificia Universidad Católica del Ecuador (andrea.vela@ird.fr).
 Jaime A. Costales, PhD. Centro de Investigación para la Salud en América Latina (CISeAL), Pontificia Universidad Católica del Ecuador (jacostalesc@puce.edu.ec).

Enfermedades de la pobreza

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha catalogado como “enfermedades tropicales desatendidas” o NTDs (correspondiente a las siglas en inglés para “neglected tropical diseases”) a un grupo de 18 enfermedades que afectan, principalmente, a la población pobre de países de medianos y bajos recursos ubicados en áreas tropicales del mundo. Entre otras, se encuentran en este grupo la enfermedad de Chagas, el dengue, la tripanosomiasis africana, la lepra, la oncocercosis, los geohelminthos (tales como *Ascaris*) y la rabia (Centers for Disease Control and Prevention, 2018).

El impacto económico de las enfermedades es medido de acuerdo a una unidad establecida en los años noventa por la OMS, en la que se toman en cuenta los años perdidos por discapacidad y los años perdidos por mortalidad prematura debido a una dolencia específica. Este indicador se conoce como “DALY”, por sus siglas en inglés (World Health Organization, 2020). Si bien la estimación exacta del impacto económico de las NTDs no es posible debido a que muchas veces hace falta información precisa sobre variables como morbilidad y distribución geográfica, en un estudio realizado en el 2010, se determinó que son el cuarto grupo de enfermedades que más pérdidas

ocasiona en cuanto a DALYs, y las NTDs están solo por detrás de los desórdenes nutricionales en neonatos, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y enfermedades infecciosas comunes (salmonelosis, influenza, neumococo, entre otras). Entre las NTDs, la enfermedad de Chagas es responsable de la pérdida de 800 000 DALYs a nivel mundial y 7.9 mil millones de dólares anuales, ubicándose por encima de enfermedades como la cisticercosis, la enfermedad del sueño, la equinococosis y la fiebre amarilla (Murray *et al.*, 2012). Además, es una enfermedad que afecta a 8 millones de personas, causando alrededor de 7,500 muertes por año.

Sin embargo, existen otras enfermedades para las cuales los medicamentos disponibles no son adecuados. Tal es el caso de la enfermedad de Chagas, causada por el protozooario parásito *Trypanosoma cruzi*.

Medicamentos para tratar enfermedades tropicales desatendidas

Se cuenta con medicamentos u otros tipos de intervenciones con los cuales se puede controlar de manera efectiva y segura ciertas enfermedades tropicales desatendidas. Tal es el caso de la oncocercosis, una enfermedad parasítica causada por un gusano (helminto) llamado *Onchocerca volvulus*. Se la conoce también como “ceguera de los ríos”, porque las personas afectadas pueden perder la visión y porque las moscas que la transmiten (*Simulium*, spp.), se reproducen cerca de ríos (World Health Organization, 2019). La oncocercosis es una enfermedad originaria de África, que llegó a Latinoamérica con los esclavos africanos durante la época de la colonia (Gustavsen, Hopkins, & Sauerbrey, 2011). En nuestro país, se encontraba en las provincias de Esmeraldas y Santo Domingo de los Tsáchilas (Guevara *et al.*, 2018). El tratamiento para la oncocercosis es un medicamento llamado ivermectina, que fue empleado de manera muy exitosa en una campaña que duró alrededor de 15 años y gracias al cual la enfermedad ha sido eliminada del Ecuador. Este gran logro fue certificado por la OMS en el año 2014.

Sin embargo, existen otras enfermedades para las cuales los medicamentos disponibles no son adecuados. Tal es el caso de la enfermedad

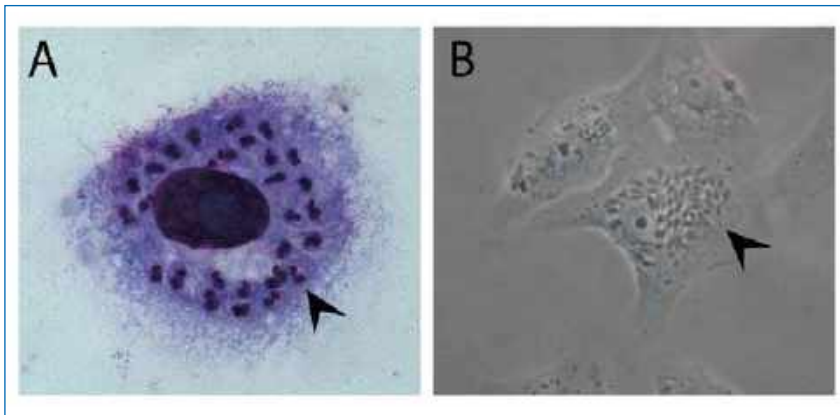


Figura 1. Células de mamífero infectadas por *T. cruzi*. Las flechas indican los parásitos en fase de amastigotes, multiplicándose en el citoplasma de las células infectadas.

de Chagas, causada por el protozoo parásito *Trypanosoma cruzi*. El parásito se transmite principalmente mediante las heces de insectos conocidos como triatominos. Al infectar una persona, *T. cruzi* invade las células musculares, cardíacas y de otros tipos y se multiplica dentro de ellas (Fig. 1) Finalmente, sale de las células y pasa al torrente sanguíneo, desde donde infectará nuevas células o tejidos, o será tomado por un nuevo triatomino, completando el ciclo de vida del parásito. Alrededor de 70 millones de personas en Latinoamérica viven en riesgo de ser infectadas, y, actualmente, el parásito infecta a un número estimado de entre 6 y 8 millones de personas. La tercera parte de las personas infectadas por

T. cruzi desarrollan daños irreversibles al corazón o el tracto digestivo, que pueden conllevar a discapacidad grave o incluso la muerte. Desafortunadamente, no existe una vacuna para la enfermedad de Chagas y los medicamentos disponibles no son ideales.

En la actualidad, se cuenta únicamente con dos medicamentos para tratar la enfermedad de Chagas: el benznidazol y el nifurtimox (Fig. 2). Ambos medicamentos son antiguos (descubiertos en la década de los sesenta), funcionan de mejor manera si se usan en la fase inicial de la enfermedad (lo que deja sin muchas opciones a los pacientes en fases avanzadas) y, además, presentan una gran cantidad de efectos secundarios

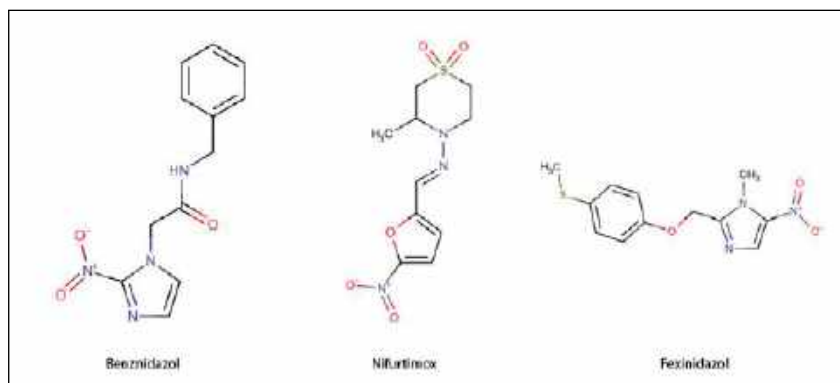


Figura 2. Medicamentos para tratar la enfermedad de Chagas. El benznidazol y el nifurtimox son los únicos en uso actualmente. El fexinidazol es un prometedor candidato que se encuentra en fase de estudios clínicos.

no deseables. De ahí la importancia de descubrir y desarrollar nuevos medicamentos que faciliten la lucha contra el Chagas.

Retos y alternativas en el descubrimiento de nuevos medicamentos contra Chagas y otras enfermedades desatendidas

Un reto importante para el desarrollo de nuevos medicamentos contra la enfermedad de Chagas es la falta de incentivos económicos. Descubrir y producir un nuevo medicamento toma mucho tiempo y tiene costos sumamente altos (centenas o incluso miles de millones de dólares). Las compañías farmacéuticas realizan inversiones de este tipo porque las ventas de los medicamentos que desarrollan aseguran rentabilidad a largo plazo. Sin embargo, en el caso de las enfermedades tropicales desatendidas, las personas afectadas se encuentran en los segmentos más pobres de la sociedad, por lo que, en muchos casos, no son capaces de adquirir los medicamentos. Esto hace que el modelo tradicional de negocios para la producción de medicamentos no pueda ser aplicado a las enfermedades tropicales desatendidas, y lo vuelve inviable.

Por otra parte, todavía hay mucho por entender acerca de las enfermedades desatendidas y sobre la biología de los patógenos que las causan. Este conocimiento de base es necesario para poder desarrollar tratamientos nuevos y más eficientes, que puedan ser utilizados como alternativas a los medicamentos actualmente disponibles.

En el caso de la enfermedad de Chagas (y otras enfermedades tropicales desatendidas), existen esfuerzos conjuntos entre distintas organizaciones de investigación y desarrollo, para viabilizar el descubrimiento de nuevos medicamentos.

La iniciativa Drugs for Neglected Diseases (DNDi), fue creada en el 2003 y tiene por objetivo promover y proporcionar acceso equitativo a herramientas de punta para la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos. Para el año 2023, DNDi espera haber desarrollado entre 16 y 18 tratamientos nuevos para distintas enfermedades, entre las que se encuentran varias NTDs. El financiamiento de esta iniciativa proviene de entidades públicas pertenecientes a diferentes países y organizaciones internacionales, tales como: el Consejo de Investigación Médica de India, el Instituto Pasteur en Francia, el Instituto de Investigación Médica en Kenia, Médicos sin Fronteras, el Ministerio de Salud de Malasia, la Fundación Oswaldo Cruz en Brasil y la OMS (Drugs for Neglected Diseases Initiative, 2020).

Investigación sobre medicamentos contra Chagas en el CISEAL

Chagas es una de las enfermedades en las cuales el Centro de Investigación para la Salud en América Latina (CISEAL) de la PUCE concentra sus esfuerzos investigativos. En números previos de la revista *Nuestra Ciencia*, los investigadores del CISEAL han presentado distintos aspectos de sus investigaciones sobre *T. cruzi*, como los insectos que lo transmiten y el desarrollo de viviendas que no permiten la presencia de los triatominos en cercanía a las personas. Dentro de este amplio abanico de actividades investigativas en cuanto a la enfermedad de Chagas, también se estudian moléculas con potencial para convertirse en medicamentos. El CISEAL cuenta con la capacidad de realizar cultivo de tejidos y de infectar células con *T. cruzi*, en un estricto ambiente de

bioseguridad. En base a esta capacidad, se ha establecido una plataforma que permite evaluar la capacidad de distintos químicos para eliminar a *T. cruzi*, sin causar daño a las células humanas. Existen varios proyectos en la actualidad sobre este tema.

La cooperación interinstitucional es uno de los pilares de la investigación y, en el caso de los estudios sobre medicamentos contra Chagas, el CISEAL mantiene proyectos colaborativos con varios investigadores del Institute de Recherche pour le développement (IRD) de Francia (Fig. 3) Dicha colaboración se inició en el año 2011, cuando el IRD y el CISEAL de la PUCE iniciaron investigación conjunta a través de un programa de nuevos equipos de investigación (Jeunes équipes associées à l'IRD, JEAI). Este programa tenía por objeto apoyar el desarrollo de las capacidades de investigación para la prevención y control de enfermedades infecciosas, así como para la formación y capacitación de nuevos científicos en el CISEAL (coordinadores: Dr. Mario Grijalva y Dr. Michel Tibayrenc e investigadores principales Dr. Jaime Costales y Dra. Jenny Telleria). Los proyectos de

investigación desarrollados estaban enfocados en el análisis epidemiológico y transmisión de la enfermedad de Chagas, donde uno de los enfoques era la proteómica y el propósito era evaluar la variabilidad biológica de *T. cruzi*, tomando en cuenta su estructura poblacional y su impacto sobre el desarrollo y evolución de la enfermedad de Chagas.

Posteriormente, La Dra. Frédérique Breniere, del IRD de Montpellier, realizó dos estadías de larga duración en el CISEAL (cuatro años en total). Entre las actividades realizadas por la Dra. Breniere, estuvo un proyecto para evaluar compuestos desarrollados en el Departamento de Química de la Universidad de Estrasburgo, Francia, contra distintas variedades genéticas de *T. cruzi* presentes en el Ecuador. Este proyecto resultó en la consecución de una beca doctoral para una estudiante ecuatoriana (Andrea Vela, M.Sc.) que realiza sus estudios en la Universidad de Montpellier, con financiamiento del programa Parafrap del gobierno francés, realizando buena parte de su trabajo de investigación doctoral en el CISEAL de la PUCE. Gracias a estas actividades, otros investi-



Figura 3. Colaboración interinstitucional en la búsqueda de medicamentos contra Chagas. De izquierda a derecha: Dr. Mario Grijalva (director CISEAL-PUCE), Dr. Jean-Luc Le Pennec (Representante del IRD en Ecuador), Dres. Frédérique Breniere y Bruno Oury (Investigadores del IRD durante una misión de investigación en el CISEAL), Dr. Jaime Costales (Investigador CISEAL-PUCE).

gadores del IRD, entre ellos el Dr. Bruno Oury, han visitado el Ecuador y realizado estadías de investigación en el CISEAL y la PUCE. Esta cooperación se ha ido afianzando, generando esfuerzos conjuntos para conseguir financiamiento de organizaciones internacionales que permita dar continuidad a la investigación sobre medicamentos contra Chagas en el CISEAL en los años venideros.

La Dra. Jenny Telleria, del IRD de Montpellier, también ha visitado el CISEAL en estadías de corta y larga duración. Entre los proyectos colaborativos que mantiene en el CISEAL, se encuentran estudios sobre la efectividad de fexinidazol, uno de los candidatos más prometedores como un nuevo medicamento contra Chagas, frente a las variedades ecuatorianas de *T. cruzi*. El fexinidazol es un medicamento que ya se encuentra aprobado para el tratamiento de tripanosomiasis africana, una enfermedad emparentada con el Chagas, y que actualmente está siendo estudiado como una alterna-

tiva para tratar las infecciones con *T. cruzi*. Las actividades de la Dra. Telleria se han centrado en el uso de la metodología denominada “proteómica”, la cual combina diversas disciplinas como la biología molecular, bioquímica, microbiología/parasitología y bioinformática. Dentro del área de enfermedades infecciosas, la proteómica permite: i) explorar el comportamiento de microorganismos; ii) poner en evidencia el dialogo molecular entre el agente patógeno y el huésped; iii) detectar estrategias moleculares utilizadas para la sobrevivencia del patógeno y iv) desarrollar bio-marcadores.

El futuro de los medicamentos para Chagas

En los últimos años, grandes esfuerzos han sido realizados para encontrar nuevas moléculas que puedan ser utilizadas para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. A pesar de ello, ninguno de los diversos químicos estudiados ha funcionado de manera totalmente satisfactoria todavía, y el desarrollo de un nuevo tratamiento para Chagas sigue siendo un gran reto para el futuro. El desarrollo de nuevas técnicas celulares y moleculares que permitan conocer más a fondo la biología del *T. cruzi* y la evolución clínica de la enfermedad de Chagas serán esenciales para lograr este objetivo. En este contexto, el financiamiento adecuado y el desarrollo de estrategias colaborativas de investigación científica son esenciales, por lo que la colaboración entre el CISEAL de la PUCE y el IRD son una clara muestra del compromiso de ambas instituciones en la lucha contra la enfermedad de Chagas en el Ecuador.



Figura 4. Dra. Jenny Telleria, investigadora del IRD, actualmente se encuentra en una misión de investigación en el CISEAL.

Literatura consultada

- Centers for Disease Control and Prevention. (2018). *Neglected Tropical Diseases*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/globalhealth/ntd/diseases/index.html>
- Drugs for Neglected Diseases Initiative. (2020). About Us. Retrieved from <https://www.dndi.org/about-dndi/>
- Guevara, Á., Lovato, R., Proaño, R., Rodríguez-Perez, M. A., Unnasch, T., Cooper, P. J., & Guderian, R. H. (2018). Elimination of onchocerciasis in Ecuador: Findings of post-treatment surveillance. *Parasites and Vectors*, *11*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2851-3>
- Gustavsen, K., Hopkins, A., & Sauerbrey, M. (2011). Onchocerciasis in the Americas: From arrival to (near) elimination. *Parasites and Vectors*, *4*(1), 2–7. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-205>
- Murray, C. J. L., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., ... Lopez, A. D. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, *380*(9859), 2197–2223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4)
- World Health Organization. (2019). Onchocerciasis. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis>
- World Health Organization. (2020). Health statistics and information systems. Retrieved from https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/

Publicación anual. Número 22 | Quito, octubre de 2020

Nuestra Ciencia

Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales