

NUEVAS EVIDENCIAS EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS. APORTES DEL INSTITUTO FATALA CHABEN A LA PREVENCIÓN, CONTROL Y TRATAMIENTO.

Andrés Mariano Ruiz (1), Adelina Riarte (1), Ana María De Rissio (1), Mónica Inés Esteva (1), Jacqueline Bua (1), Noemí Lago (2), Rubén Carrizo Paez (3) y Jorge Carlos Trainini (2).

1. Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatala Chaben/ANLIS Carlos G. Malbran, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
2. Hospital Interzonal General de Agudos Presidente Perón, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
3. Hospital Guillermo Rawson, Provincia de San Juan, Argentina.

Investigación, desarrollo y transferencia de apoyo a los programas de control.

La enfermedad de Chagas fue descubierta y descrita en 1909 por el Dr. Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas (1879-1934), médico sanitarista brasileño que a principios del siglo XX se desempeñaba en el entonces Instituto Bacteriológico de Manguinhos (hoy Instituto Oswaldo Cruz) de Río de Janeiro, Brasil. En el curso de una campaña antimalárica previa al tendido de la vía férrea del Ferrocarril Central del Brasil en el Noreste del Estado de Minas Gerais, el Dr. Chagas observó la existencia de insectos llamados "barbeiros" por los naturales de la región, que pululaban en las chozas de barro y paja de la zona y atacaban al hombre en la oscuridad de la noche. A partir de estos insectos hematófagos se aisló en animales un nuevo microorganismo al que Chagas denominó *Trypanosoma cruzi*, en homenaje a su maestro Oswaldo Cruz.

Las principales vías de transmisión del *T. cruzi* son la vectorial, a través de esos insectos hematófagos conocidos en Argentina como vinchucas; vertical por vía transplacentaria de la mamá infectada al hijo; por vía transfusional a través de la sangre y sus derivados y por trasplante de órganos.

Las principales acciones de control para su eliminación se relacionan primariamente con el tratamiento con insecticida a todas las viviendas de área endémica para la eliminación del insecto vector con la instalación de la vigilancia sostenida y por otro lado con acciones sobre la transmisión interhumana como:

1. La detección de infección en todos los niños menores de 15 años.
2. La atención médica y tratamiento de los infectados.
3. La detección de la mamá seroreactiva y el control de su hijo hasta el año de edad y tratamiento de los casos de infección congénita.
4. El control de los dadores de sangre, laboratorios y bancos de sangre.
5. El control de dadores y receptores de órganos, mediante trasplantes.

Desde el punto de vista clínico la enfermedad presenta dos fases en la evolución de su historia natural: aguda, crónica asintomática o indeterminada y

crónica sintomática. Menos del 5% de los infectados presentan manifestaciones clínicas en el período agudo. Si bien en la mayoría de los casos la etapa aguda de la enfermedad es asintomática, pasando desapercibida aunque se presenten estos síntomas clínicos, es letal en el 1% de los pacientes. Los casos más graves se producen en niños pequeños que se infectan durante el primer año de vida.

De no mediar tratamiento específico el paciente pasa a la denominada fase indeterminada, donde la única evidencia de la infección es un análisis de laboratorio mostrando una serología reactiva y a veces un estudio parasitológico positivo, no presentando sintomatología clínica, ni alteraciones en estudios convencionales como el electrocardiograma o la radiografía de tórax.

Aproximadamente entre 2 a 3 de cada 10 pacientes infectados que no recibieron tratamiento desarrollan lesiones que caracterizan a la fase crónica sintomática de la infección, después de 20-30 años.

A pesar de muchos años de investigación, el origen de la patología en la enfermedad sigue siendo hoy en día motivo de debates. Más allá de estas dudas clínicas, otras cuestiones de índole psicosocial llevan a preguntarse la relación que el paciente tiene con la infección y qué papel entabla la sociedad con el individuo infectado o enfermo de Chagas.

Los interrogantes que en su mayoría traen los pacientes a la consulta médica varían desde la desinformación sobre la enfermedad y vías de transmisión de la misma, hasta el miedo y la resignación por la situación terminal pensada como consecuencia unilateral y definitiva de la enfermedad.

El desconocimiento no es sólo causa de la realidad socioeconómica de los pacientes, sino que se encuentra ligado a grandes falencias educativas en los diferentes niveles de formación, incluyendo especialmente a los profesionales de la salud.

Es sin lugar a dudas la falta de información lo que genera un concepto erróneo entre enfermedad e infección en el imaginario social. Esto se observa en la imposibilidad que tiene una persona infectada para insertarse en el ámbito laboral debido al resultado de una simple serología positiva, que no implica la disminución de la capacidad laboral, dado que en la mayoría de los pacientes no existe afección orgánica que limite su capacidad funcional.

Esta discriminación se relaciona directamente con el artículo 7 de la Ley Nacional N° 22.360 del año 1980, el cual dispone la obligatoriedad de las reacciones serológicas para determinar la infección chagásica a todos los aspirantes a un empleo en relación de dependencia. El mismo artículo sostiene que la simple serología reactiva no podrá constituir un elemento restrictivo para el ingreso al trabajo, siempre que no existan otros elementos diagnósticos clínicos, radiológicos y electrocardiográficos que indiquen una disminución de la capacidad laboral. Sin embargo, se observa que ante el resultado serológico positivo el sujeto es rechazado sistemáticamente de la actividad laboral sin

comprobar si se encuentra en las condiciones físicas, clínicas y cardiológicas para el correcto desempeño, y en la mayoría de los casos el empleador no expone a la enfermedad de Chagas como causa que impida la contratación.

Esta misma Ley en el artículo 12 contempla la realización de los estudios y exámenes correspondientes a la enfermedad de Chagas para todos los alumnos que ingresen a los diferentes niveles de educación, tanto de establecimientos de enseñanza oficial como del ámbito privado. Es importante destacar que en la actualidad, salvo en contadas provincias, no se llevan a cabo estos exámenes, desperdiciando una fuente importante de información poblacional y la posibilidad de tratar a todos los niños menores de 15 años considerando que tienen la opción de eliminar la infección.

La enfermedad de Chagas es una problemática social, para la cual deben activarse las acciones públicas en salud debiendo considerarse una política de estado. Aunque los organismos públicos existentes ofrecen control y seguimiento para toda persona con infección chagásica y tratamiento para la enfermedad de Chagas y cardiopatías, es necesario la puesta en marcha de medidas sanitarias como la ampliación de las vías de detección; la creación de campañas publicitarias que permitan informar y prevenir a la sociedad, sobre todo a las personas en riesgo; la planificación de mejores viviendas; la fumigación en las diferentes zonas endémicas del país y la realización de talleres en las escuelas dirigidos a docentes, padres y alumnos con el propósito de generar un espacio de debate que permita la educación sanitaria.

Durante más de cuarenta años el Servicio Nacional de Chagas con la participación de Instituciones referenciales como el Instituto Fatale Chabén de la ANLIS/Ministerio de Salud a nivel nacional y los servicios y programas provinciales han realizado acciones de lucha contra la enfermedad de Chagas, que produjeron una tendencia favorable en los indicadores epidemiológicos de prevalencia e incidencia de la infección. El seguimiento de estos parámetros se realizó principalmente por el estudio de los ciudadanos convocados para el servicio militar obligatorio. Así se observó una caída de la prevalencia de la infección del 10.1% en 1965-1969 al 5.8% en 1981 y el 1.9% en 1993. Extrapolando estos resultados se estimó en 2.300.000 personas infectadas en Argentina. Esta disminución de la prevalencia fue heterogénea entre las regiones y provincias. A pesar del progreso en los indicadores epidemiológicos, se siguen diagnosticando casos agudos vectoriales a partir de la reinfestación de las viviendas rociadas y la ausencia de un sistema de vigilancia entomológica sostenible.

En la década del 80 se iniciaron intervenciones de control basadas en la atención primaria de la salud y participación de la población en las acciones de control. La prevalencia de infestación domiciliar disminuyó del 6 % en 1992 a 1.2 % en 1999. Se observó también una disminución de los casos agudos vectoriales hasta el año 1999, aunque hubo un notable aumento en 2000 (22 casos), 27 en 2004 y 16 en 2005. El Programa Ramón Carrillo se implementó en Argentina dentro de la Iniciativa del Cono Sur, apoyada por la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud. En este

marco se aumentó el control de los donantes de sangre y de órganos y la desinsectación de las viviendas.

Si bien todas estas acciones han mejorado la situación epidemiológica, la heterogeneidad de las condiciones de la transmisión y su variación en el tiempo frente a la disminución de las acciones de control hacen necesario una actualización de la prevalencia en el país, a fin de evaluar la importancia de la infección, su costo y la capacidad de respuesta del sistema sanitario.

Al abolirse el servicio militar obligatorio en el año 1993, se carece en el país de un estudio sistemático y de cifras actuales que indiquen al sistema de salud la situación en las diferentes provincias y localidades del país. El Instituto Fatała Chaben conjuntamente con estadísticos de la Facultad de Ciencias Económicas y Estadística de la Universidad Nacional de Rosario desarrolló durante el año 2005 un diseño estadístico aplicable a una encuesta de seroprevalencia de aplicación nacional con la suficiente representatividad de los datos.

El producto de este proyecto fue contar con una herramienta que sea utilizada por el Ministerio de Salud y el Programa Federal de Chagas a través del Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatała Chaben y de la Red de laboratorios del país. La encuesta nacional permitirá a los sistemas sanitarios nacionales y provinciales contar con un actual conocimiento de la prevalencia de infección en el país a fin de planificar las acciones de control y promover el aumento de registro de las personas infectadas. La atención clínica y tratamiento de los infectados permitirá un avance en su condición de vida y por supuesto una disminución en los índices de transmisión.

Sería de esperar que esta encuesta fuera realizada con la debida periodicidad a fin de monitorear activamente las acciones de control de la transmisión en el futuro.

El fortalecimiento de los sistemas de vigilancia de la salud y el control de enfermedades fueron pilares esenciales en la Iniciativa del Cono Sur, mediante la aplicación de una estrategia centrada en la participación comunitaria. Entre sus principales objetivos figuraban el control de la madre Chagas reactiva y su hijo hasta el año de edad.

Haciendo prevalecer este objetivo el Instituto Fatała Chaben, con el apoyo del Programa de Vigilancia de la Salud y Control de Enfermedades (VIGI+A) del Ministerio de Salud de la Nación realizó una Investigación Operativa en terreno, de un año de duración, siendo el objetivo de la misma aplicar y fortalecer herramientas para la vigilancia de transmisión connatal de la enfermedad de Chagas en la provincia de Santa Fe en el marco de un área endémica con control vectorial sostenido, con un sistema de salud activo y un laboratorio de referencia provincial y su red para el diagnóstico de la infección por *T. cruzi*. Para lograr esto se fortaleció el diagnóstico en la embarazada y se implementó un protocolo de diagnóstico y seguimiento del hijo de madre chagásica hasta su primer año de edad.

El proyecto convocó a las principales Maternidades y Hospitales que corresponden al área de baja endemicidad y constituyen el 70% de los Servicios de Salud de la provincia. Estas instituciones pertenecen orgánicamente al gobierno de la provincia de Santa Fe o a la Municipalidad de Rosario, una de las ciudades más importantes de esta provincia por ser un polo industrial y por su densidad poblacional.

Se seleccionaron hijos de 0 -1 años de edad de madres Chagas reactivas, nacidos en 13 maternidades de las zonas centro y sur que cubren el 87 - 90 % de los partos de la provincia de Santa Fe. Se aplicó el protocolo de Transmisión connatal estandarizado en el Instituto Nacional de Parasitología "Dr. Mario Fatała Chaben" El protocolo incluyó 3 tiempos de estudio, al nacimiento, a los 6 meses y al año de edad.

Se administró tratamiento parasiticida a todo niño con diagnóstico positivo. Se evaluó la adherencia al tratamiento verificando que haya cumplimiento en las dosis y el tiempo de toma de la medicación. Se registraron los efectos colaterales, tipo de efecto y tiempo de aparición de los mismos, que se hayan presentado por efecto del tratamiento. En el marco del proyecto se realizaron talleres, supervisiones capacitantes y pasantías de entrenamiento para el micro método.

Los resultados y logros de esta experiencia piloto fueron la transferencia del micro método parasitológico del Instituto Fatała Chaben a todos los laboratorios de la Red, la normatización y administración del tratamiento parasiticida de los recién nacidos positivos por 60 días, y no por 30, de acuerdo a las Normas. Las debilidades que tienen que ver con un sistema de procedimientos operativos que aún no estaban sólidamente reglados sumado a una escasa interacción entre los diferentes efectores de salud, impidieron la aplicación integral de la herramienta inicialmente propuesta. La supervisión diagnóstica evidenció que la cobertura serológica para enfermedad de Chagas en la madre embarazada no era universal, que el protocolo de transmisión connatal se aplicaba en forma discontinua sólo en la etapa perinatal, no se realizaba el seguimiento hasta el año de edad, y no existía registro del tratamiento administrado, de la adherencia al tratamiento y de la evaluación de eficacia terapéutica en los niños tratados. Esto también indicó la necesidad de desarrollar estrategias de búsqueda activa de los recién nacidos hijos de madres reactivas desde los centros de salud a través de APS y sus agentes sanitarios, promotores de salud, etc. que a su vez deberían estimular y generar adherencia en la población.

El abordaje en terreno de esta estrategia o de otras requiere dos condiciones, el compromiso del área política del sistema de salud para favorecer la acción y en la faz técnica el compromiso de las jurisdicciones y de las estructuras a las cuales pertenecen los recursos humanos convocados a participar. Estos dos abordajes desde lo central (área política) y lo periférico (área técnica) en el sistema de salud parecen ser necesarios para garantizar el éxito de cualquier estrategia en salud.

Para que la estrategia tenga sustentabilidad en el tiempo es necesario realizar supervisiones capacitantes continuas y frecuentes. Esta metodología aplicada en el marco del proyecto permitió obtener la mayor cobertura serológica de la madre embarazada, incrementar la detección perinatal del recién nacido hijo de madre infectada, la estrategia del tratamiento parasiticida y esbozar el seguimiento del recién nacido hasta el primer año de edad y del seguimiento de los niños en tratamiento.

Nuevos fármacos para el tratamiento etiológico

La quimioterapéutica actual para la enfermedad de Chagas está basada en drogas con efectos colaterales indeseables para los pacientes. Tanto el nitrofurano nifurtimox o el nitroimidazol benznidazol son drogas inespecíficas, nitroheterocíclicas, que si bien reducen la severidad de la enfermedad aguda y congénita, han mostrado en la fase crónica de la enfermedad una menor eficiencia terapéutica. La necesidad de desarrollar nuevos compuestos, más específicos y mejor tolerados para los pacientes debe ser una prioridad en la investigación de laboratorio. Las estrategias para la búsqueda de nuevas moléculas blanco del parásito, se ha basado principalmente en un mayor conocimiento de los caminos metabólicos del parásito. Los estudios sobre la bioquímica del *T. cruzi* ha tenido un importante impulso a partir del descubrimiento de nuevos genes, con la secuenciación completa de su genoma presentada en el año 2005. Se han investigado enzimas importantes para la sobrevivencia del parásito, que podrían ser blanco de inhibidores específicos como la transialidasa, cisteín proteínasa, tripanotona reductasa, esqualene sintasa, etc.

En nuestro laboratorio, hemos enfocado estudios sobre las ciclofilinas y la farnesil transferasa del *T. cruzi*, como blancos terapéuticos de inhibidores basados en derivados no inmunosupresores de la ciclosporina A y benzofenonas, respectivamente.

Las ciclofilinas son una familia de proteínas que tienen actividad de peptidil-prolil cis-trans isomerasas, involucradas en el plegamiento de las proteínas. Estas proteínas se unen a la ciclosporina A, una droga inmunosupresora. Se había demostrado que la ciclosporina A afectaba la viabilidad de algunos parásitos protozoarios y helmintos. En nuestro laboratorio hemos ensayado algunos derivados sintéticos de esta droga, que no causan inmunosupresión, y que han mostrado tener efectiva actividad anti-*T. cruzi in vitro*, en la proliferación de epimastigotes, la lisis de los tripomastigotes y el desarrollo de los amastigotes, diferentes estadios del ciclo de vida del parásito. Además estas drogas han mostrado una efectiva actividad *in vivo*, en la infección experimental en ratones, en la reducción de la parasitemia y en el 100% de sobrevivencia respecto de los animales controles no tratados. Los derivados no inmunosupresores de la Ciclosporina A, demostraron no ser tóxicos sobre las células de mamífero, cuando se evaluó la viabilidad celular por microscopía y por el estudio de la expresión de una enzima, la aminopirina-N demetilasa, que se expresa ante estímulos tóxicos.

La farnesil transferasa (FTasa) es una enzima heterodimérica que cataliza las modificaciones post-traduccionales de diversas proteínas, que cuando están farnesiladas, pueden estar involucradas en señales de transducción intracelular. Los inhibidores de la FTasas habían afectado la viabilidad de algunos tripanosomátidos como *T. brucei*. En nuestro laboratorio se han ensayado derivados de la benzofenona *in vitro*, en cuanto a su capacidad lítica sobre tripomastigotes de *T. cruzi*, resultando los derivados R-fenilalanina y N-propilpiperazinil efectivos en concentración nanomolar. Los ensayos en ratones demostraron que estas drogas producen una importante sobrevida ante una infección con el parásito.

También se está estudiando como posible blanco terapéutico la solanesil difosfato sintasa, involucrada en la vía biosintética de los isoprenoides. Aún no se han evaluado inhibidores de esta enzima sobre el parásito.

Las nuevas drogas probadas en nuestro laboratorio, que inhiben las ciclofilinas y la farnesil transferasa del *T. cruzi* han probado su eficacia tripanocida tanto *in vitro* como *in vivo*, no mostraron tener efectos tóxicos en células de mamífero y alientan la prosecución de las investigaciones hasta la obtención de un medicamento de uso humano.

La enfermedad de Chagas está considerada, junto a la Leishmaniasis y la enfermedad del sueño, como las enfermedades más olvidadas y desatendidas por la industria farmacéutica. Estas enfermedades afectan principalmente a personas que viven en países en desarrollo, donde no tienen acceso a los sistemas sanitarios y tampoco dinero para comprar esos medicamentos. La Industria farmacéutica las ha ignorado sistemáticamente ya que no representa un negocio seguro.

Un análisis retrospectivo de nuevas drogas introducidas en los últimos 29 años claramente muestra este desinterés. Entre 1975 y 2004, de 1556 nuevos fármacos en el mercado mundial sólo 18 fueron para estas enfermedades y muchas de ellas provienen de investigaciones y desarrollos para otras enfermedades como de la medicina veterinaria y el cáncer. (<http://www.dndi.org>).

La inversión de la industria farmacéutica mundial fue en el año 2004 de 518 billones de dólares. La mayor parte destinadas a enfermedades de amplia difusión como el cáncer y las cardiovasculares, una mínima parte para SIDA, Malaria y Tuberculosis y nada para las más olvidadas.

Existen sin embargo acuerdos recientes públicos-privados auspiciados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Iniciativa de Drogas para las Enfermedades Desatendidas (DNDi) destinados a corregir esta situación anómala que perjudica a pacientes de nuestros países. Alternativas nacionales que favorezcan la integración de redes de laboratorios que participen en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos (incluyendo los ensayos clínicos) ayudaría a la lucha contra

estas enfermedades de alto impacto social y de baja rentabilidad como la enfermedad de Chagas.

Tratamiento con benznidazol en pacientes adultos en diferente estadio de la enfermedad de Chagas crónica. Un Ensayo Clínico Aleatorizado.

El ensayo clínico es la herramienta más eficaz que puede generar evidencia científica capaz de modificar la práctica médica. Desde el año 1999, el Instituto Fatala Chaben realiza un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego cuyos objetivos son por un lado demostrar que el benznidazol y por extensión toda droga parasiticida puede modificar la evolución natural de la enfermedad de Chagas crónica en pacientes adultos y por otro lado validar nuevos métodos serológicos y parasitológicos de potencial evaluación de eficacia terapéutica como la ELISA F29 (un antígeno recombinante), sPselectina, una molécula de adhesión y la PCR en Tiempo Real.

La inclusión de pacientes se realizó de acuerdo a la distribución histórica de pacientes por estadio de la enfermedad de Chagas. Se estimó una población inicial de 550 pacientes con un poder de 80% y un error α de 0.05. La inclusión finalizó el año 2003.

Los pacientes se seleccionaron en el Instituto Fatala Chaben, todos pacientes urbanos en la actualidad aunque la mayoría proceden de área endémica. Un investigador independiente realizó la aleatorización y asignación al azar a la doble intervención benznidazol o placebo.

En la actualidad, el ensayo clínico permanece cerrado y se han establecido como puntos finales primarios:

CLINICOS. Se determinará eficacia terapéutica cuando los pacientes del grupo benznidazol presenten estabilidad en el estadio clínico vs. los del grupo placebo que presenten 1. eventos como mortalidad general, desarrollo de insuficiencia cardíaca, AVS con compromiso hemodinámico o implantación de marcapaso. 2. eventos en el ECG como BS ($\leq 50/m$ estable al menos por 1 ½ año), BAV 2º grado, BAV 3er. grado, HBAI, BCRD, fibrilación atrial y TV sostenida.

SEROLOGICOS. Se considerará cura serológica cuando 3 estudios secuenciales muestren negativización de la ELISA F29 o de la serología convencional sin reactividad posterior.

Se aleatorizaron 735 pacientes: 502 en continuidad; 77 (9.71%) se excluyeron por intolerancia y 156 (21.22%) están en discontinuidad. Una estrategia de recuperación logró recuperar 54.4%. Un Comité de Monitoreo "ad hoc" ha realizado 2 análisis interinos.

Tratamiento con células madre de la cardiopatía chagásica. A la espera de una respuesta necesaria.

El trasplante de células madre autólogas se ha realizado con éxito en pacientes con infarto agudo y crónico de miocardio. Estas experiencias merecen la atención con vistas al futuro a pesar que deberían realizarse estudios más amplios, controlados y bien diseñados a fin de demostrar la efectividad y seguridad del procedimiento.

El mayor interrogante lo presentan las miocardiopatías dilatadas no isquémicas como la enfermedad de Chagas, con daño difuso del miocardio y pérdida progresiva y más o menos uniforme de cardiomiocitos. La escasa experiencia en estas patologías obligan a la prudencia en la selección de pacientes, escogiendo sólo los que se presentan refractarios al tratamiento médico optimizado, completo e individualizado y que presenten dificultades para ser trasplantados en un tiempo razonable. Que este tipo de terapia pueda ser útil en la recuperación de los pacientes con enfermedad de Chagas avanzada es una hipótesis que necesita ser testada.

La persistencia del parásito en el organismo, las arritmias ventriculares graves y los trastornos de conducción que suelen asociarse a esta cardiopatía, son un problema que seguramente limitarán y dificultarán su implementación. Desde el punto de vista experimental en ratones crónicamente infectados con *T. cruzi* e implantados con células de la médula ósea se observó reducción de la miocarditis y desaparición de fibrosis intersticial característicos de la afección. (Soares MBP y col. Am J Pathology. 2004, 162 (2) 441-447)

En Brasil se implantaron por cateterismo 28 pacientes en Clase Funcional III-IV. Se mejoraron los índices de clase funcional, caminata de seis minutos y la calidad de vida. El número extrasístoles ventriculares se incrementó pero sin hallarse aumento de episodios de taquicardia ventricular. Esta experiencia fue referida con sólo dos meses de seguimiento lo cual acota su interpretación de eficacia. (Archivos Brasileiros de Cardiología 2006, 87 (2), August 2006)

En Argentina se ha comenzado un ensayo clínico que trata de desarrollar miogénesis en pacientes chagásicos cardiopatas que recibieron tratamiento con benznidazol y controlados parasitológicamente mediante la inyección de células madre por cateterismo en el corazón.

El proyecto se lleva adelante entre el Instituto Fátala Chaben y los Hospitales Presidente Perón de Avellaneda y el Rawson de San Juan.

La Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica aprobó el proyecto como Programa de Investigación y Desarrollo con el título: "Tratamiento de la miocardiopatía chagásica por cardioimplante de células autólogas y desarrollo de herramientas para la evaluación de la eficacia terapéutica en la enfermedad de Chagas". Este ensayo clínico fue aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Esta aprobación incluye todos los pasos requeridos por la entidad regulatoria nacional incluyendo la aprobación del comité de ética.

El ensayo clínico aleatorizado contempla trabajar con 60 pacientes a los cuales se los seleccionará con criterios de inclusión previamente establecidos. Todos los pacientes serán tratados con benznidazol por 60 días de acuerdo a las normas establecidas. Veinticinco de ellos recibirán implante celular. La evaluación se realizará por observadores independientes.

Se realizó una experiencia piloto con la inclusión de 5 pacientes (3 masculinos), edad promedio de 55.8 ± 8.1 años. Dos de ellos tenían colocados marcapasos definitivos. Los datos preoperatorios promedio de estos pacientes indicaban una clase funcional (NYHA) de 2.6 ± 0.5 , mientras que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo correspondía al 28.4 ± 8.4 %, el diámetro diastólico ventricular izquierdo de 62.9 ± 6.2 mm y el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo de 49.7 ± 7.6 mm.

Las células progenitoras de la médula ósea se obtuvieron mediante la aspiración de 100 ml de médula ósea por punción de la cresta ilíaca realizada 4 horas previas a la cirugía bajo anestesia local con lidocaína al 2%. La muestra se filtró con el fin de remover detritos celulares, tales como fragmentos grasos, luego se centrifugó mediante un gradiente de Ficoll Hystopaque. La fracción mononuclear obtenida se diluyó y centrifugó nuevamente con solución salina. Una porción mínima se utilizó para test de viabilidad y caracterización celular por citometría de flujo.

El resto, resuspendida en solución salina de albúmina al 5%, se inyectó por pulsos a cuatro pacientes por vía intracoronaria y al quinto en el curso de cirugía (reemplazo valvular mitral, revascularización y colocación de matriz bioartificial degradable). La suspensión celular obtenida de células mononucleares de la médula ósea contenía unos 10.6 ± 7 ml con un conteo de 1.43 ± 0.6 de células con una viabilidad mayor al 95% y un porcentaje de CD34+ de 5.07 ± 9.51 y de CD133 del 5.11 ± 4.3 . El tiempo de isquemia inducida fue de 18.4 minutos promedio. No hubo complicaciones ni óbitos hospitalarios.

Los resultados se evaluaron como valores promedios \pm desvío standard. Una comparación de datos preoperatorios y postoperatorios se realizó utilizando el t test, con una $p < 0.05$ como límite de significación.

A los 17.2 ± 8.8 meses de seguimiento promedio todos ellos se hallaban en clase funcional I. Un paciente falleció de muerte súbita luego de completado este análisis (clase funcional I). En este tiempo de evolución no se observaron efectos adversos en ninguno de los pacientes referidos al implante celular. Los estudios realizados en el control postoperatorio fueron los mismos que los llevados a cabo en el preoperatorio.

En relación a la fracción de eyección, se observó un incremento de 28.4 ± 8.4 % en el preimplante a 39 ± 4.9 % ($p < 0.05$) en el post implante; por su parte la clase funcional evolucionó de 2.6 ± 0.5 a 1 ± 0 ($p < 0.005$). Los datos obtenidos en la medición de los diámetros sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo no mostraron cambios significativos.

Estos resultados preliminares sostienen la prosecución del ensayo clínico con el número total de pacientes.

Rol del Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatala Chaben en el Programa Federal de Chagas

La historia del Instituto Nacional de Parasitología “Dr. Mario Fatala Chaben”, dependiente de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, del Ministerio de Salud de Argentina, está estrechamente vinculada con la enfermedad de Chagas y con las primeras medidas de control, diagnóstico y atención médica llevadas a cabo en el país. Durante 45 años de actividad el Instituto acompañó las acciones de los programas nacionales y provinciales.

Hoy la enfermedad de Chagas continúa significando un serio problema con un costo significativo para el sistema de salud, además del costo social de la patología y el costo en términos de discapacidad y calidad de vida de las personas afectadas.

Dentro de la política sanitaria nacional y de acuerdo con las líneas del Plan Federal de Salud, el Ministerio de Salud de la Nación resolvió asignarle carácter prioritario a la prevención y erradicación de todas las formas de transmisión de la enfermedad, creando el Programa Federal de Chagas. (<http://www.msal.gov.ar/htm/site/chagas/home.htm>), con la puesta en marcha de estrategias integrales, que hagan eje en la formación del recurso humano de la red interviniente, para posibilitar respuestas preventivas de índole ambiental, sanitaria, educativa y de hábitat saludable, contemplando el aspecto sociocultural de las comunidades involucradas.

En este marco se asignan al Instituto Fatala Chaben, funciones de promoción, coordinación y realización de actividades de investigación epidemiológica, clínica y bioquímica, brindando servicios de salud a la comunidad y capacitando recursos humanos para apoyo al Programa Federal de Chagas.

A través de la institución se producen y proveen reactivos y medicamentos específicos para un mejor diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades como Lepra, enfermedad de Chagas y otras protozoosis.

El Instituto Fatala Chaben coordina la red nacional de laboratorios de diagnóstico serológico y parasitológico de la enfermedad de Chagas.

Bajo la coordinación del Instituto se realizan talleres provinciales y regionales de capacitación en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. Como centro referencial se contribuye a la elaboración y actualización de las Normas para la atención del paciente infectado con *Trypanosoma cruzi*, las del diagnóstico de la enfermedad de Chagas y las de control de calidad para los laboratorios de serología de los bancos de sangre.

Desde 1987 se desarrolla un Programa de garantía de calidad del diagnóstico, con el objetivo de asegurar la confiabilidad de los resultados del diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas en todo el país. Desde 1996 esta actividad es organizada por el Departamento de Control de Calidad, perteneciente al Centro Nacional de Control de Calidad de Biológicos de la ANLIS, como integrante de la Red Nacional que coordina el Instituto Fatała Chaben.

Conjuntamente con el Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación en Endemoepidemias (CENDIE) se realizan investigaciones operacionales en endemo epidemias y entomología sanitaria, cumpliendo funciones de referencia nacional.

El Instituto a través del desarrollo de redes sociales fortalece la vigilancia de la transmisión de *Trypanosoma cruzi* en diferentes áreas del país. Y se han fortalecido herramientas para la vigilancia de la transmisión connatal de la enfermedad de Chagas.

Así, el Instituto Fatała Chaben mantiene una propuesta de desarrollo dirigida a capacitar permanentemente los recursos humanos propios, transferir conocimientos a la comunidad e incorporar equipamiento acorde con los avances tecnológicos. En este marco, el instituto pretende constituir una de las herramientas idóneas de apoyo al control de la enfermedad de Chagas.