

Artículo de Opinión

Enfermedad de Chagas: Pasado, presente y futuro

Chagas Disease: Past, present and future

Gianni Tognoni

Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri", Milano, Italia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

El autor declara no tener
conflicto de intereses

Una premisa necesaria

La propuesta de participar en una publicación que celebra un aniversario significativo para una sociedad que ocupa un lugar y desarrolla un rol crítico en un sector clave de la salud, y por eso de los derechos fundamentales de la Nación Argentina, me honra, y me provoca. Por un lado me sugiere algo que me obliga a un agradecimiento profundo: el reconocimiento que, por lo menos un poco, el deseo de hacer parte de la historia de este país se ha cumplido. Por el lado de la provocación, la invitación propone una reflexión a partir de una enfermedad como el Chagas: que es frontera abierta y por eso lugar de cruces y de desencuentros (como es el destino de toda frontera), entre miradas y conocimientos técnicos-científicos, y antiguas-presentes historias de pueblos donde el Chagas no es primariamente una enfermedad, si no un indicador-memoria-actualidad de condiciones, que se confirman más como destinos de vida. De ninguna manera podría considerarme experto de Chagas: asumo la invitación-provocación como una autorización a moverme más libremente en la selección de los temas y del estilo de mi contribución. Contando con la benevolencia (que incluye cierto las críticas más abiertas) de los que tendrán curiosidad de leer las pequeñas notas que siguen, que cierto no pueden pretender de satisfacer las grandes expectativas que el título me ha asignado.

Para una explicitación de mi [in]-competencia

He cruzado el Chagas más directamente en los años 70 trabajando con OMS en los medicamentos esenciales. La enfermedad aún se mencionaba entre los modelos de las "huérfanas" sin expectativas grandes de inversiones porque su prioridad coincidía con la marginalidad de los afectados. Cuando en los años '80 (después de una larga frecuentación de América Latina desde lejos, trabajando en derechos humanos y de los pueblos) pude visitar, trabajando en salud, los países del Chagas, la búsqueda de

datos epidemiológicos producía resultados o "globales", de estimaciones muy macro aproximadas y variables, o muy fragmentarios, a pesar del consenso general sobre su relevancia social, de salud pública, de interés prioritario de investigación y de inversiones. Nunca tuve la oportunidad de involucrarme de manera sistemática en el problema, a pesar de tantas oportunidades de colaboración específicamente en cardiología y epidemiología comunitaria. Solamente en los primeros años del siglo actual mi competencia, hecha de curiosidad y de preguntas sin respuestas, se transformó, gracias a colegas de la Federación Argentina de Cardiología (FAC) en un involucramiento directo en el problema como invitado (muy dudoso de la legitimidad de mi presencia) en un grupo de trabajo. Oscar Daniel Mordini devino referente, y gran amigo, con su foro tan participado.

Se planteó en estos tiempos la posibilidad y la importancia de hacer de Chagas un capítulo estructural de los intereses de FAC. El desafío era de transformarlo de un área clínico-asistencial profesionalmente debida para los pacientes individuales (que se caracterizaban cada vez mejor en términos diagnósticos y de seguimiento), en una responsabilidad colectiva de la cardiología argentina, específicamente en regiones afectadas. Solamente el crecimiento de una red permanente de epidemiología clínico-asistencial puede dar una visibilidad "diferente" a la historia compleja de las poblaciones interesadas, asegurando una metodología y una regularidad de monitoreo comparables a las desarrolladas para las enfermedades "centrales", las coronarias y la insuficiencia cardíaca (donde a lo largo de los años Argentina ha sido protagonista en la producción de conocimientos originales aún a nivel internacional).

Las reflexiones que siguen no son sino la expresión (filtrada por encima de mis intereses personales y profesionales) de mi agradecimiento por todo lo que he aprendido, y que es el hilo conductor de los puntos propuestos.

Hacia y para una agenda post-2015

“El mal que duró cien Años” es paradigma de los dos desafíos permanentes puestos a la(s) identidad(es) de la medicina en la mayoría de sus sectores disciplinares y profesionales: competentes en enfermedades como entidades autónomas, que consideran los contextos de historia y de vida como variables prescindibles o dependientes vs testigos-actores responsables de los destinos de los derechos de vida de las poblaciones: sea a través de sus competencias e inteligencias, que en dialogo-dialéctica estructural con los contextos (locales y/o globales) donde los destinos-derechos de vida cruzan, entre las tantas, la variable enfermedad.

La imprescindible “hipocrática” atención al paciente, más o menos especializada y personalizada, como criterio de referencia y medida suficiente de calidad técnico-profesional vs una imprescindible, y primaria co-identidad - competencia colectiva en los contextos - historias de las poblaciones, de las cuales los individuos son expresiones heterogéneas y fragmentadas.

Los desafío así expresados no se aplican exclusivamente a Chagas: pero si obligatoriamente. No como contraposición entre los términos que integran los desafíos: más bien como cultura, organización, estrategias de investigación y de prácticas, que permitan de perseguir-garantizar una “normal”, no ocasional, integración.

Quizás el test más inmediato de la lejanía entre los desafíos paradigmáticos y la realidad, puede encontrarse en un trabajo que ha dado al Chagas uno de los niveles oficialmente más altos de visibilidad médico-científica¹. Un ensayo clínico controlado randomizado es paradigma de la capacidad-responsabilidad de la medicina en la producción de los conocimientos, sobre todo si es publicado en una revista considerada de referencia. En el protocolo del estudio citado (dejando de lado los resultados que son en este contexto irrelevantes), Chagas es una enfermedad cualquiera, que puede existir no importa donde, sin historia; la prioridad exclusiva es documentar si una molécula, que podría tener intereses de mercado y por eso merece un desarrollo, es comparable farmacológicamente al tratamiento disponible. Los pacientes son pocos, muy seleccionados, apenas suficientes para los *end-points* farmacológicos-clínicos bien pre-definidos. Los autores son reconocidos como representantes de las instituciones más calificadas en el sector. No hay (o cierto no es este el lugar para discutir las) críticas. Lo que es crítica es la solitud de este ensayo en la literatura que crea opinión-cultura. La “evidencia” contundente es que Chagas se confirma, con sus 100 años de edad, huérfano de atención visible y proporcionada a sus preguntas en espera de respuestas.

El mucho más grande, (3000 pacientes, y con otros objetivos) *BENEFIT trial* lanzado en 2004, con ~ 1000 pacientes randomizados en 2008, aún no ha llegado a una publicación (si se han publicados resultados, por lo menos en subgrupos, de incierto origen y de relevancia improbable)²⁻³.

Los contextos epidemiológicos y asistenciales globales, o de país, se quedan en las introducciones de los ensayos, con

sus números tan desproporcionados con respeto a los que han sido cuidadosamente “admitidos” en los estudios y monitoreados en los seguimientos, que son en centros bien accesibles y listos a darle atención prioritaria.

La general escasa representatividad de los ensayos con respecto a la vida es muy conocida, pero, a pesar de esto, un gran cambio paradigmático ha sido por lo menos introducido (en las disciplinas “centrales” como la cardiología y la oncología, hospitalarias o comunitarias) con los “grandes ensayos” abiertos a las poblaciones y los lugares reales de la asistencia. ¿Cuánto años más para Chagas, introduciendo también los “contextos”, en tiempos donde todos se interesan a los “estilos” de vida?.

El paradigma de los ensayos no es una crítica a los ensayos, evidentemente: es algo más profundo y que nos toca a todos. La vida se queda más y más fuera de sus horizontes: entra solamente, pero con cuidado y muchas excepciones, como sobrevida, cuando los *hard end-points* son obligatorios para registrar medicamentos.

En el mismo sentido el paradigma que más se impone en la epidemiología es el de las “proyecciones”, que permiten (o eluden) de representar las realidades menos accesibles, heterogéneas, marginales, “imaginándolas” como variables ajustables en vista de la producción de estadísticas utilizables por economistas y políticos. Según el paradigma del *Global Burden of Diseases*, las enfermedades tienen más derechos, de visibilidad – ciudadanía, que los ciudadanos.

Al otro extremo, aún la “atención médica” aparece mucho más preocupada y curiosa por los detalles que proponen de describir “neutralmente” lo que ocurre (con indicadores-marcadores más o menos específicos), que por las historias tan poco lineales de las poblaciones. Los datos referidos en la muy linda nota de Viotti *et al* confirman esta situación: 1401 de los 1899 trabajos de investigación recuperados con PubMed a lo largo de los 10 años precedentes el “año ciento” de Chagas fueran básicos-experimentales, y 1488 de los mismos se publicaron en revistas de países sin la endemia⁴. Es suficiente todavía cruzar la vida de las enfermedades con la vida de las personas afectadas y de los contextos de las poblaciones para documentar que los determinantes socio-económicos “muestran un significativo impacto sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica independientemente del tratamiento antiparasitario y las características clínicas”⁵. Los datos de la misma cohorte de 801 pacientes incluidos en el estudio precedente para los años 1990-2005 con un seguimiento medio de 10 años documentan que un factor tan común y accesible como la “educación primaria más o menos completa” es lo que impacta la evolución de la enfermedad aun cuando la edad media es de 42 años. Una confirmación aún más clara e independiente se encuentra en datos no publicados (y por los cuales agradezco a Alejandro Macchia): la muerte precoz (0-74 años) estandarizada (ajustada por edad y sexo a la estructura de la población argentina del 2010) y declarada por Chagas en los Certificados de Defunción en el periodo 2000-2011 describe a nivel de los 513 departamentos de la

Argentina un país que ve una disminución general de las tasas por 100,000 personas por año, pero la permanencia de una distancia importante entre el quintil más económicamente favorecido (0.4 en 2000, 0.18 en 2011) y los dos menos favorecidos (respectivamente de 2.31 a 1.14; de 6.46 a 2.74). Es interesante subrayar un fenómeno que ocurre en todas las áreas de la cardiología y bien evidente sea en el estudio generado-coordinado-analizado-publicado desde Argentina como el *CARMELA*⁶ para las ciudades de América Latina, y el estudio *PURE*⁷ a más amplio nivel: las diferencias muchas veces dramáticas (por significatividad estadística, y aún más cuando se olvidan las personas-vidas detrás de los números) de la epidemiología, no tocan la atención, inteligencia, acción, como las diferencias tan difíciles de transformarse en prácticas y resultados de salud pública de los ensayos y de las investigaciones experimentales.

El carácter paradigmático del Chagas en este sentido es particularmente contundente. Una vez más, no se trata de una crítica: las disociaciones entre los términos que deberían ser partes coherentes de un mismo camino, a nivel de conocimientos y de toma de decisiones operativas - clínica, epidemiología, salud pública, medidas socioeconómicas y políticas - son bien conocidas. Implican cambios que coinciden con la historia de poderes, mercados, intereses; pero, a pesar de la atención creciente (en las palabras, por lo menos) a los "*Social Determinants of Health*", las estadísticas globales y nacionales documentan una creciente tendencia (empuje? aceptación evolucionista?) a la desigualdad.

El paradigma Chagas continua a ponerse como uno de los desafíos posibles, para la medicina y para la sociedad. Los cambios en la dirección de más y más dignidad de vida pasan por procesos de alfabetización que pueden-deben disfrutar todos los espacios y las oportunidades. Manteniendo el estilo de la disciplina que se representa, y el máximo cuidado metodológico en la definición de objetivos, es posible en este campo formular una pregunta que es una propuesta. Porqué no imaginar y experimentar (este término debe ser entendido literalmente) un ajuste del Consenso tan bien formulado clínicamente y asistencialmente con la integración de dimensiones socioeconómicas, de manera que las variables no medicas tengan la misma visibilidad de las medicas?⁸.

Las "evidencias" no son menores. Al revés. Hasta que lo que no es médico - y que no puede medicalizarse, como está pasando con los estilos de vida - permanece a nivel de "recomendaciones", los cambios serán lentos, difíciles, mal compartidos, no incluidos en las medidas de éxito o fracaso que pueden acompañar y favorecer los cambios, y mantener-corriger las decisiones y las prioridades⁹.

Miradas hacia adelante

Las reflexiones tan sintéticas - y quizás tan bien conocidas, que quieren excusarse por las redundancias - que se han propuesto se formulan en un escenario que me parece (para utilizar una última vez los términos - guías de estas páginas) paradigmático y desafiante.

A nivel general se habla mucho, con muchas contradicciones e incertidumbres, de lo que todos los estados y la "comunidad internacional" (que nadie sabe si existe como sujeto con autonomía de pensamiento y decisional) deben comprometerse a hacer para el post 2015, por allá de la evolución por lo menos terminológica de MDG a SDG, (*Millennium Development Goals, Sustainable Development Goals*).

Quizás sería interesante que - a partir también del aniversario de los 50 años - Argentina (su cardiología, no como protagonista aislada, sino como coordinador colaborante de otros interlocutores, en vista de un objetivo específico que toca salud y vida) adopte Chagas como "objetivo sustentable". Las análisis existen, así como las competencias, en tantos países y en tantos niveles. La "epidemiología de ciudadanía" aplicada a Chagas puede ser un cuadro de referencia que se traduce en proyectos, protocolos, inversiones concretas para la adopción - nacional e internacional - de Chagas, 2015-20. Por lo menos para dar una visibilidad fiable: bien definida con respecto a las "viabilidades" de sus diferentes etapas evolutivas, de las "accesibilidades" apropiadas a las intervenciones esenciales, de las medidas socioeconómicas "sustentables".

No es difícil: cierto me parece (y aún más bien si ya existe un proyecto en esta dirección) obligatorio. Por lo menos darse expresamente el objetivo, y definir-compartir las competencias que se necesitan.

Una fuerte, estructural, muy difícil (aún si existente de manera fragmentada) continuidad con los médicos de cabecera, los actores sociales, y los tantos (y diversos) grupos locales es evidentemente imprescindible.

Un lindísimo futuro para el desafío paradigmático que se pone, a través de Chagas, para aplicarse a cardiología, y a todas/os que en la sociedad se interesan a la permanente fragilidad de los "quintiles" más desfavorecidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molina I, Gómez I, Prat J, et al. Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease. *N Engl J Med* **2014**; 370: 1899-1908.
2. Marin-Neto JA, Rassi A, Morillo CA, et al. 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: 37-43.
3. Poveda C, Fresno M, Gironès N, et al. Cytokine profiling in Chagas disease: towards understanding the association with infecting *Trypanosoma cruzi* discrete typing units (A BENEFIT TRIAL Sub-study). *PLoS ONE*. **2014**; 9 (3): e91154. doi:10.1371/journal.pone.0091154.
4. Viotti R, Vigliano C, Armenti A. No hay mal que cien años dure...el mal de Chagas. *Rev Esp Cardiol* **2009**; 62: 1332-44.
5. Viotti R, Vigliano C, Álvarez MG. El impacto de las condiciones socioeconómicas en la evolución de la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Esp Cardiol* **2009**; 62: 1224-32.
6. Spencer S. Lessons from the PURE study. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014; **2014** (4): 379-81.
7. Scharnrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, et al, on behalf of CARMELA Study Investigators. CARMELA: Assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* **2008**; 121 (1): 58-65.
8. Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza "Dr. Salvador Mazza". *Rev Argent Cardiol* **2011**; 79: 544-64.
9. Tognoni G. Las "líneas guías" y la salud pública. *Rev Fed Arg Cardiol* **2010**; 39 (4): 249-53.