

## TRABAJO DE FIN DE GRADO

# **¿Es posible la eliminación de la enfermedad del sueño en África Central y Occidental?**

Autoría: Jeremy Matteoni.

Tutora: Dra. Emma Carmelo Pascual.

Grado en Farmacia.

Curso 2019 - 2020.

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina Preventiva y Salud Pública, Toxicología, Medicina Legal y Forense y Parasitología.

Instituto de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias.

## **ABSTRACT.**

The progressive reduction in the number of cases of Human African trypanosomiasis (HAT) in the last decade has prompted the World Health Organization (WHO) to set the goal of the elimination of the disease by 2030. However, recent discoveries on animal reservoirs and extravascular locations of parasites in the human host may pose an obstacle to this target. This Final Degree Project analyses the current situation of the disease caused by *Trypanosoma brucei gambiense*, highlighting the best advances in each sector (control vector strategies, new diagnostic methods and the inclusion of a new drug), at the same time evaluating new findings which may restrain the elimination of the disease.

**Keywords:** HAT, elimination, WHO, reservoirs, *Trypanosoma brucei gambiense*.

## **RESUMEN.**

La progresiva reducción de los casos de tripanosomiasis humana africana (THA) en la última década ha propiciado que la Organización Mundial de la Salud (OMS) haya fijado el objetivo de la eliminación de la enfermedad para 2030. Sin embargo, descubrimientos recientes sobre animales reservorios y localizaciones extravasculares de los parásitos en los hospedadores pueden suponer un obstáculo para este objetivo. En este TFG se analiza la situación actual de la enfermedad producida por *Trypanosoma brucei gambiense*, destacando los mejores avances de cada sector (estrategias para el control del vector, nuevos métodos de diagnóstico y la inclusión de un nuevo medicamento), al mismo tiempo que se evalúan los nuevos hallazgos que puedan suponer un freno en la eliminación de la enfermedad.

**Palabras claves:** THA, eliminación, OMS, reservorios, *Trypanosoma brucei gambiense*.

## ABREVIATURAS.

- **Adm.:** administración.
- **ATF:** formas del tejido adiposo (*Adipose tissue form*).
- **BHE:** barrera hematoencefálica.
- **BSF:** formas sanguíneas (*Bloodstream form*).
- **CATT:** test de aglutinación en tarjeta (*card-agglutination test for tripanosomiasis*).
- **EMA:** Agencia Europea del Medicamento.
- **I.M.:** intramuscular.
- **I.V.:** intravenosa.
- **LCR:** líquido cefalorraquídeo.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **RDC:** República Democrática del Congo.
- **RDT:** test de diagnóstico rápido (*rapid diagnostic test*).
- **SNC:** sistema nervioso central.
- ***T. b. gambiense:*** *Trypanosoma brucei gambiense*.
- ***T. b. rhodesiense:*** *Trypanosoma brucei rhodesiense*.
- **THA:** tripanosomiasis humana africana.
- **THAg:** tripanosomiasis humana africana producida por *Trypanosoma brucei gambiense*.
- **THAr:** tripanosomiasis humana africana producida por *Trypanosoma brucei rhodesiense*.
- **TL:** test de la tripanólisis inmune (*immune trypanolysis test*).
- **V.O.:** vía oral.
- **VPP:** valor predictivo positivo.

**ÍNDICE**

**I. INTRODUCCIÓN..... 4**

**II. HIPÓTESIS..... 7**

**III. OBJETIVOS. .... 7**

**IV. RESULTADOS..... 8**

**1. Estrategias que favorecen la eliminación de la THAg. .... 8**

**1.1. Sistema actual de control y vigilancia. .... 8**

**1.2. Métodos de diagnóstico: test rápidos (RDT)..... 8**

**1.3. Avances en el control del vector: ..... 9**

    1.3.1. *Tiny targets*. .... 9

    1.3.2. Técnica del insecto estéril. .... 9

    1.3.3. Paratransgénesis. .... 10

**1.4. Nuevos tratamientos..... 10**

    1.4.1. Fexinidazol..... 10

**2. Obstáculos que pueden impedir la eliminación real de la THAg..... 12**

**2.1. Alternativas a la progresión clásica de la enfermedad. .... 12**

    2.1.1. Individuos resistentes (autocuración). .... 12

    2.1.2. Individuos asintomáticos serológicamente positivos:..... 12

**2.2. Localizaciones extravasculares de los parásitos. .... 13**

    2.2.1. La piel. .... 13

    2.2.2. Tejido adiposo..... 15

**2.3. Animales domésticos y salvajes como reservorios..... 16**

**V. DISCUSIÓN..... 16**

**VI. CONCLUSIONES. .... 19**

**VII. BIBLIOGRAFÍA ..... 20**

# I. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad del sueño o tripanosomiasis humana africana (THA) es una parasitosis incluida en el grupo de “enfermedades tropicales olvidadas” que afecta a determinadas regiones rurales del continente africano (1). La transmisión se produce mediante distintas especies del género *Glossina*, comúnmente conocidas como mosca Tse-tsé (1). Históricamente, entre el 98-95% de los casos de THA son causados por *Trypanosoma brucei gambiense* (THAg), que afecta a distintos países de África Central y Occidental, mientras que el 2-5% restante es debido a *Trypanosoma brucei rhodesiense* (THAr), causante de una tripanosomiasis más agresiva en África Oriental y Meridional (2).

La progresión clásica de la enfermedad se divide en 2 fases (3,4)(Figura 1):

- ❖ **Primera etapa o fase linfático-sanguínea.** Se producen manifestaciones sistémicas inespecíficas como cefaleas, astenia, pérdida de peso, linfadenopatías (signo de Winterbottom) y fiebres recurrentes, entre otras. Por lo general, las fiebres coinciden con una mayor carga parasitaria en el torrente circulatorio (parasitemia).
- ❖ **Segunda etapa o fase meningo-encefálica.** Se produce la migración de los tripanosomas al sistema nervioso central (SNC) y los consiguientes trastornos neurológicos (alteración del sueño, alteraciones sensoriales, ataxia, convulsiones, coma... y finalmente la muerte).

Figura 1. Signos y síntomas de THAg. Fuente: (3).

En 2019 fueron reportados un total de 980 casos de THA (el 70% en la República Democrática del Congo) (Figura 2) (5), aunque se especula que la cifra real de casos es considerablemente mayor (6).

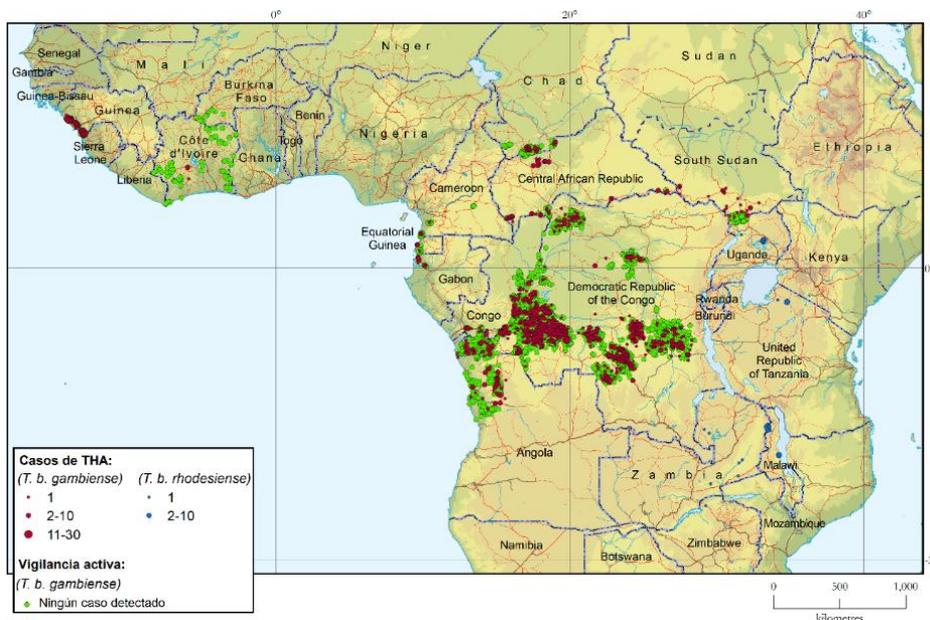
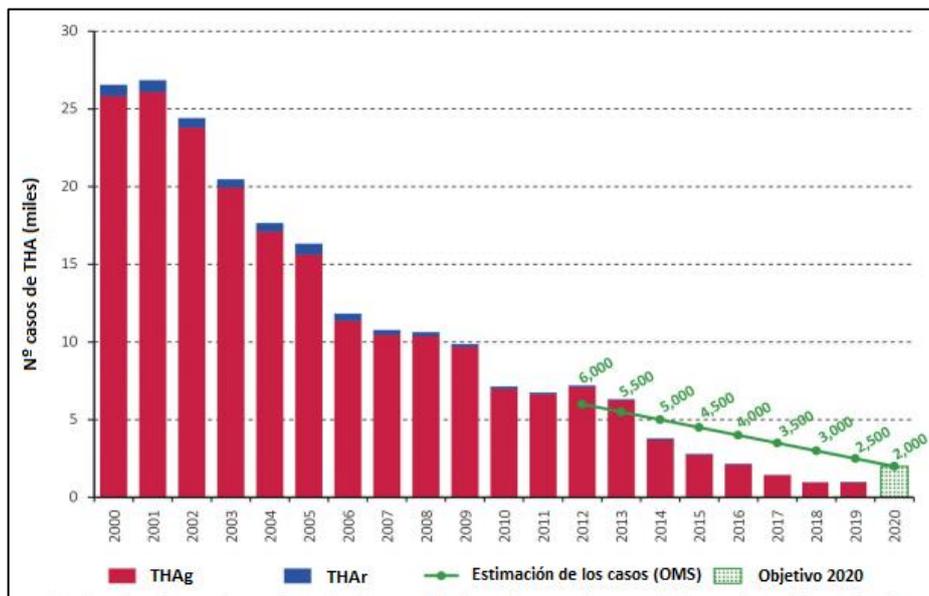


Figura 2. Localización de los casos registrados en 2018 de THAg (rojo) y THAr (azul); las zonas de vigilancia activa donde no se han detectado ningún caso están indicadas en verde. Fuente: (7).

Gracias a los programas nacionales de control de la enfermedad y los acuerdos entre la Organización Mundial de la Salud (OMS) y compañías farmacéuticas como Bayer y Sanofi, se ha logrado una reducción del 96% de los casos respecto al año 2000 (7). Por ello, la OMS fijó en 2012 dos objetivos (8):

1. La eliminación de la enfermedad “como un problema de salud pública” para 2020, expresada en:
  - incidencia anual de menos de 1 caso por cada 10.000 individuos en el 90% de las áreas endémicas.
  - un número global de casos por debajo de los 2.000 (objetivo logrado desde 2017) (**Figura 3**).
2. Reducción a cero de los casos de THAg para 2030: eliminación de la enfermedad.



**Figura 3.** Casos de THAg (rojo) y de THAr (azul) en función de los años. Estimación de la disminución de los casos (línea verde) y objetivo de la OMS para 2020 (columna verde). Modificado de (5).

Actualmente, los programas de eliminación de la OMS se sustentan en 3 elementos: el control de vectores, la vigilancia de la enfermedad, tanto pasiva (diagnóstico hospitalario) como activa (cribados en las aldeas), y el tratamiento de las personas enfermas (9,10). Según las políticas de actuación, sólo deben tratarse aquellos individuos que presenten tripanosomas detectables en sangre, linfa o líquido cefalorraquídeo (LCR)(3).

El diagnóstico de THAg se realiza en 3 etapas (3)(Figura 4). Estas etapas se relacionan con la localización de los parásitos y la respuesta inmune del hospedador en cada momento a lo largo del tiempo de infección (Figura 5).

1. Detección de la posible infección mediante métodos serológicos. La prueba de campo más utilizada desde hace décadas por su rapidez y sencillez es el test de aglutinación en tarjeta (CATT) (10). Alternativamente, el test de la tripanólisis inmune (TL) resulta ser la prueba serológica más fiable de todas, aunque solo puede llevarse a cabo en laboratorios específicos (11).
2. Confirmación del parásito en fluidos corporales. Se suele realizar un aspirado de ganglios linfáticos o una toma de sangre, seguido de un método de concentración para observar los tripanosomas.
3. Determinación de la etapa de la enfermedad. Los individuos positivos al paso anterior, son sometidos a una punción lumbar para analizar el LCR. La presencia de tripanosomas o un recuento de los glóbulos blancos anormal indicaría una segunda etapa de THA.

Figura 4. Algoritmo de diagnóstico para THAg.

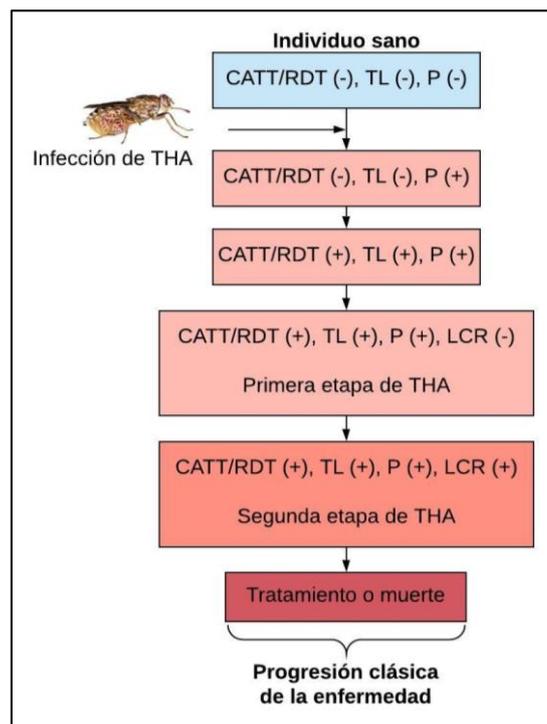


Figura 5. Pruebas de diagnóstico en función de la progresión clásica de la enfermedad. Modificado de (26). **THA:** tripanosomiasis humana africana; **CATT:** test de aglutinación en tarjeta; **RDT:** test de diagnóstico rápido; **TL:** test de la tripanólisis inmune; **P:** detección del parásito en sangre o linfa; **LCR:** líquido cefalorraquídeo; (+): positivo a la prueba; (-): negativo a la prueba.

Conocer el estado de la enfermedad es fundamental para la elección del tratamiento, puesto que, si se ha producido la invasión del SNC, solo serán efectivos los fármacos que atraviesen la barrera hematoencefálica (BHE). Por norma general, los medicamentos que se aplican durante la primera etapa son más seguros y producen menos reacciones adversas que los de la segunda (3,12). Hasta 2019, los fármacos aprobados para el tratamiento de la THAg eran los siguientes (3)(Figura 6):

❖ PRIMERA ETAPA:

- **Pentamidina.** Adm. I.M. 1 x 7 días.

❖ SEGUNDA ETAPA:

- **Eflornitina** (monoterapia). Adm. I.V. 4 x 14 días (56 dosis en total).
- **NECT** (combinación nifurtimox-eflornitina). El nifurtimox (adm. V.O. 3 x 10 días) no tiene efectividad en monoterapia, pero en combinación con la eflornitina (adm. I.V. 2 x 7 días) reduce la duración del tratamiento.
- **Melarsoprol** (Adm. I.V.). Presenta una toxicidad muy elevada que desaconseja su uso en la THAg (6% de fatalidad).

**Figura 6.** Tratamiento de THAg. Fuente: (3).

El control del vector siempre ha jugado un papel secundario debido a su elevado costo y complejidad (9). Las estrategias más empleadas se basan en el uso de trampas y la pulverización de aerosoles con insecticidas (por el aire, del suelo, sobre el ganado, etc.)(13).

## II. HIPÓTESIS.

Dada la progresiva reducción de los casos, la OMS fija como objetivo para 2030 la eliminación de la THAg. Sin embargo, los criterios de diagnóstico y tratamiento actuales junto con los recursos disponibles pueden no ser lo más adecuados para lograr dicho propósito.

## III. OBJETIVOS.

El objetivo general de este trabajo es determinar si es posible la eliminación de la THAg en las condiciones actuales. Esto se aborda desde dos perspectivas diferentes,

considerando los factores que juegan a favor y en contra de la eliminación, divididos en dos objetivos específicos:

- analizar las estrategias que respaldan la eliminación de la THAg.
- analizar los nuevos descubrimientos que pueden suponer un obstáculo para la eliminación real de la THAg.

## **IV. RESULTADOS.**

### **1. Estrategias que favorecen la eliminación de la THAg.**

#### **1.1. Sistema actual de control y vigilancia.**

Los programas de control y vigilancia de la OMS se basan en (14):

- facilitar el acceso al diagnóstico y tratamiento de las personas en riesgo.
- fortalecer el control y la vigilancia activa y pasiva.
- proporcionar apoyo técnico que permita estudiar de forma individual cada situación, instruyendo a los sanitarios sobre el manejo de la THA.

Para ello, la OMS distribuye de forma gratuita y en función de las necesidades de cada zona, los recursos necesarios para afrontar la enfermedad (medicamentos, material para el diagnóstico, equipos móviles, reactivos, guías de actuación, sistemas de control de vectores, etc.)(14).

#### **1.2. Métodos de diagnóstico: test rápidos (RDT).**

En 2013 se introdujeron las pruebas serológicas de respuesta rápida (RDT o *Rapid Diagnostic Test*). El más utilizado, SD BIOLINE HAT 2.0, está formado por antígenos recombinantes de glucoproteínas variables e invariables de superficie del parásito (9). Los ensayos comparativos con CATT denotan una sensibilidad y especificidad similar (15,16), aunque los análisis de coste-efectividad describen a SD BIOLINE HAT 2.0 como el más rentable (17). Sin embargo, los RDTs no solucionan dos de los grandes problemas que presenta CATT. Por un lado, al ser pruebas serológicas, no distinguen entre una infección activa o una ya pasada, por lo que no se puede llevar a cabo el seguimiento de la enfermedad (9,10,16). Por otro lado, se demostró que la sensibilidad de las pruebas

disminuye notablemente cuando el cribado es activo frente al cribado pasivo, obteniéndose un valor predictivo positivo (VPP) relativamente bajo cuando la prevalencia es baja (9,10,18).

### 1.3. Avances en el control del vector:

#### 1.3.1. *Tiny targets*.

El control del vector ha sido una estrategia poco explorada debido, principalmente, al factor económico (9). Sin embargo, hace menos de una década se desarrollaron los denominados *tiny targets*, pequeñas pantallas impregnadas con insecticida que atraen a las moscas Tse-tsé (9,10,19)(**Figura 7 A y B**). Comparados con las trampas tradicionales (**Figura 7 C**), los *tiny targets* muestran el doble de efectividad, un ahorro económico del 80% y mayor facilidad de instalación y producción (9). En los países donde ya se han ubicado (Uganda, Guinea, Chad, RDC...), la disminución del número de moscas pasó del 60% al 90% comparando ambos tipos de trampas y, en todos los casos, ha coincidido con una disminución de la cifra total de afectados cuando se ha combinado con la vigilancia activa (9,20).



**Figura 7.** (A). Ejemplo de *tiny target*. (B). Sencillez de *tiny target*. (C). Ejemplo de trampa convencional (tipo "biconical"). Fuente: tsetse.org.

#### 1.3.2. Técnica del insecto estéril.

Se basa en la premisa de que las hembras de *Glossina* solo se aparean una vez y consiste en la crianza masiva de machos irradiados (estériles) que compiten con los machos salvajes (13). Aunque esta técnica solo es efectiva con un número de moscas previamente reducido, permitió la erradicación de *Glossina austeni* de la isla de Unguja (Zanzíbar)(10,13,21).

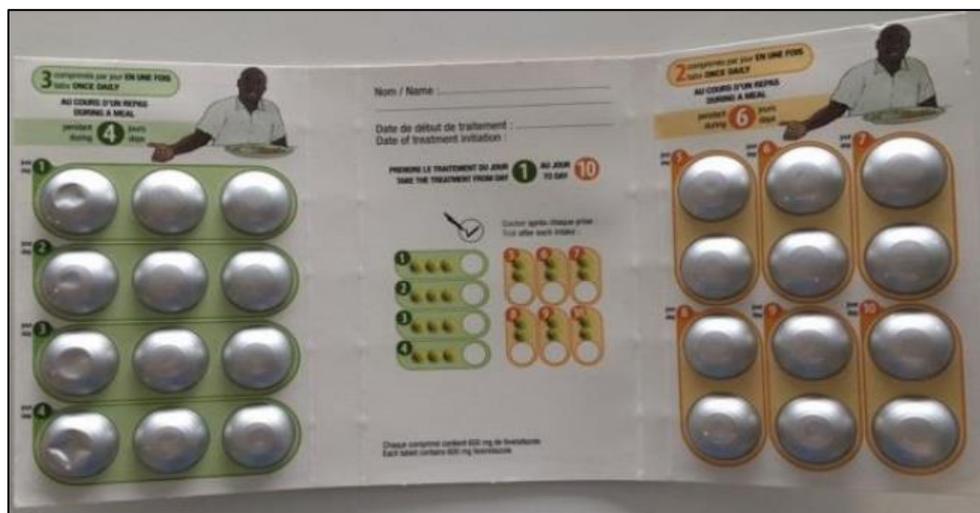
### 1.3.3. Paratransgénesis.

Consiste en modificar genéticamente la microbiota del vector, disminuyendo o anulando su capacidad vectorial (10,13). Se ha descubierto que *Sodalis glossinidius* es una bacteria endosimbionte del género *Glossina* que se puede cultivar y modificar experimentalmente. Esta bacteria tolera muy bien el sistema inmunológico de *Glossina* (22) y un estudio ha demostrado que, si se realiza una microinyección en la tercera etapa larvaria de la mosca, *S. glossinidius* es capaz de colonizar y establecerse en generaciones sucesivas (10,23). Esto lo convierte en un vehículo interesante de transgenes antiparasitarios que pudieran disminuir la transmisión de tripanosomas de la mosca (10,24), aunque todavía no se ha encontrado ninguno que sea efectivo (25).

## 1.4. Nuevos tratamientos.

### 1.4.1. Fexinidazol.

En noviembre de 2018 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) dio el visto bueno al fexinidazol (**Figura 8**), el primer fármaco de administración oral efectivo para THAg y THAr tanto en la primera como en la segunda etapa de la enfermedad. En agosto de 2019 la OMS lo incluyó en la última guía de tratamiento frente a THAg (12,18).



**Figura 8.** Fotografía del envase del fexinidazol. Fuente: dndi.org.

Según el nuevo algoritmo (**Figura 9**), se recomienda el uso de fexinidazol siempre que el individuo tenga más de 6 años, pese más de 20 kg y la cantidad de leucocitos en el LCR sea inferior a 100/ $\mu$ L. Otra de las condiciones fundamentales del fexinidazol es que debe ser administrado con una comida, para que su biodisponibilidad no disminuya. La posología actual consiste en la administración de un comprimido diario durante 10 días

(4 de carga y 6 de mantenimiento) y siempre bajo una estricta supervisión de un sanitario competente (12,18).

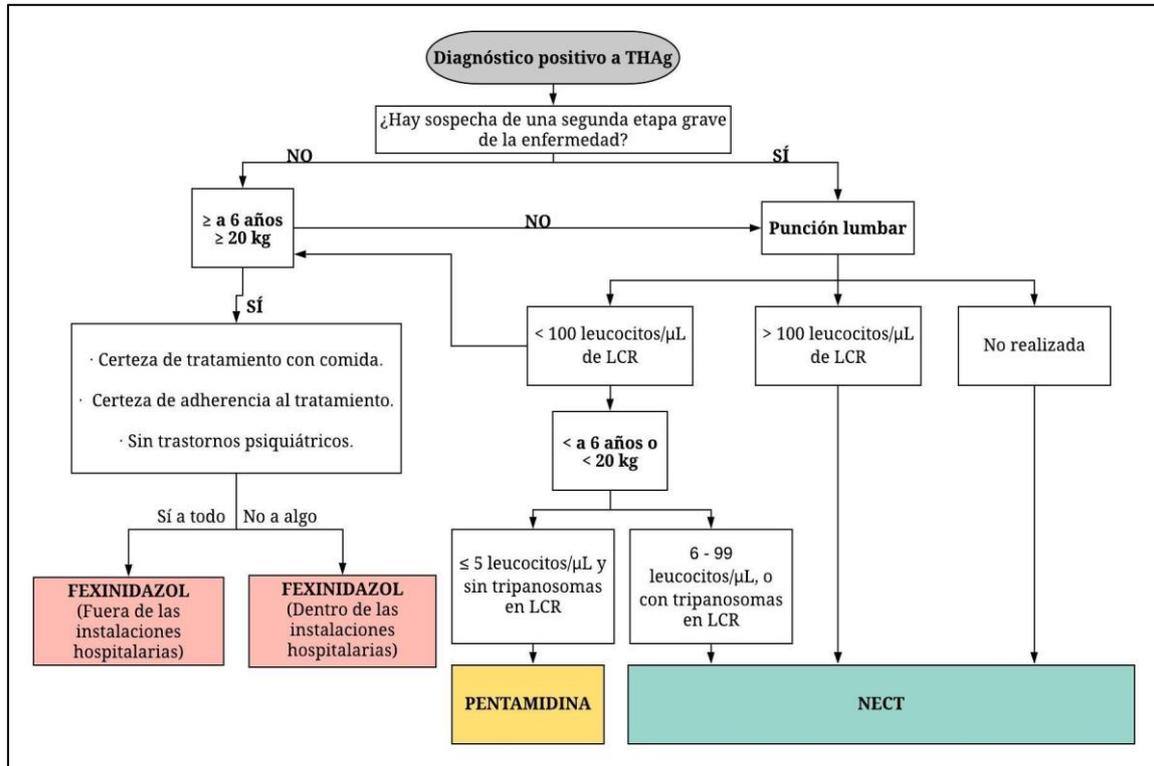


Figura 9. Nuevo algoritmo de la guía de tratamiento de THAg según la OMS. Modificado de (12).

La inclusión del fexinidazol conlleva una serie de ventajas (18)(Figura 10):

- ❖ Administración oral. Mejora la aceptación del paciente, y supone un ahorro económico importante, ya que se reducen los ingresos hospitalarios de los pacientes y se necesita menor cantidad de productos sanitarios.
- ❖ Mayor seguridad que la pentamidina. Puede presentar algunos efectos adversos, pero se consideran menos importantes, desde un punto de vista clínico, que la hipotensión que puede causar la pentamidina, entre otros.
- ❖ Evitar la punción lumbar. Aunque analizar el LCR siempre es más recomendable que no hacerlo, se puede evitar la punción lumbar tratando directamente con fexinidazol a un paciente del que no se sospeche que vaya a presentar una segunda etapa grave de la enfermedad.

Figura 10. Ventajas del fexinidazol frente a los otros tratamientos.

## 2. Obstáculos que pueden impedir la eliminación real de la THAg.

### 2.1. Alternativas a la progresión clásica de la enfermedad.

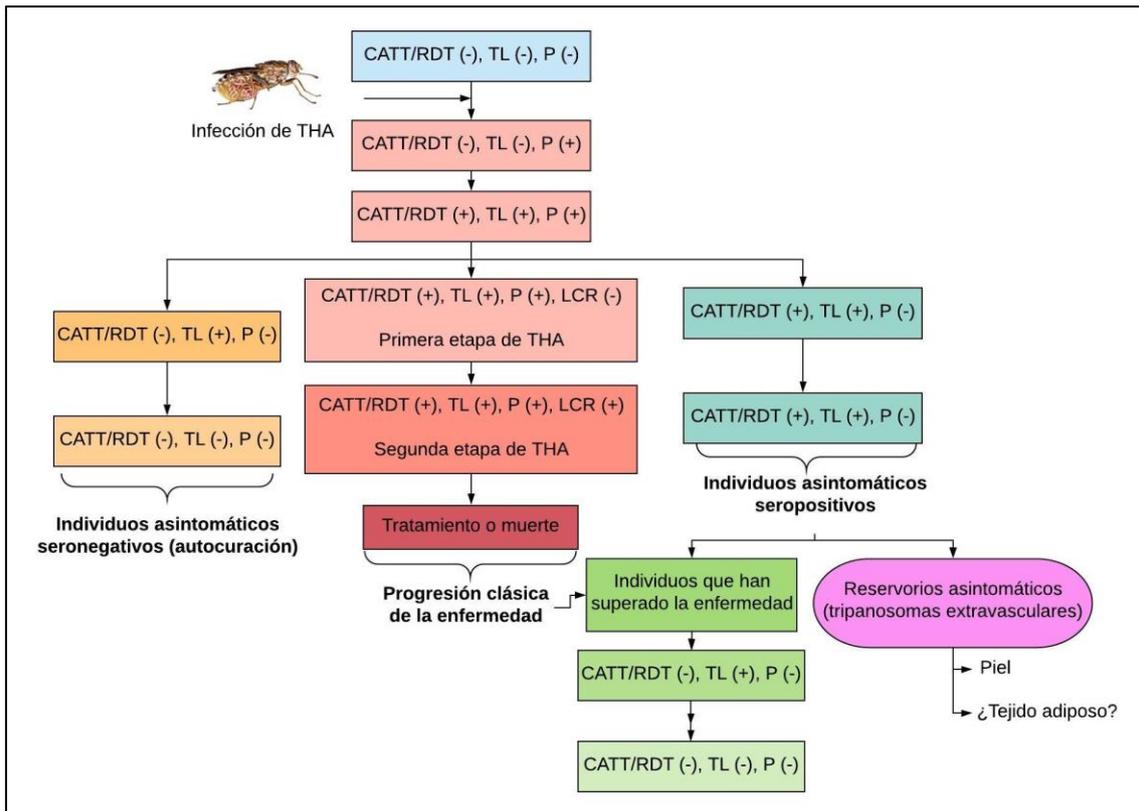
Las mejoras de las técnicas de diagnóstico de la THA han confirmado algo que se venía reportando de forma esporádica desde hace años: la enfermedad no siempre es letal cuando no es tratada (26). Actualmente se han descrito alternativas a la progresión clásica de la THA (**Figura 5**) que podrían complicar el control de la misma.

#### 2.1.1. Individuos resistentes (autocuración).

Se han estudiado casos en los que individuos positivos a THAg que rechazaron el tratamiento, acabaron siendo, con el paso de los años, negativos a todas las pruebas de diagnóstico, incluso las serológicas (26–28)(**Figura 11**). Actualmente se desconoce la extensión de este fenómeno y el mecanismo inmunológico con el que han vencido a la enfermedad.

#### 2.1.2. Individuos asintomáticos serológicamente positivos:

Otra alternativa a la progresión clásica de THA (**Figura 11**) consiste en individuos asintomáticos y sin parasitemia detectable, pero con una respuesta serológica fuerte (26,27,29). La presencia de anticuerpos específicos puede deberse a que ya han pasado la enfermedad, pero estudios recientes sugieren que algunos de estos individuos podrían ser portadores del parásito y contribuir a su mantenimiento (27–29).



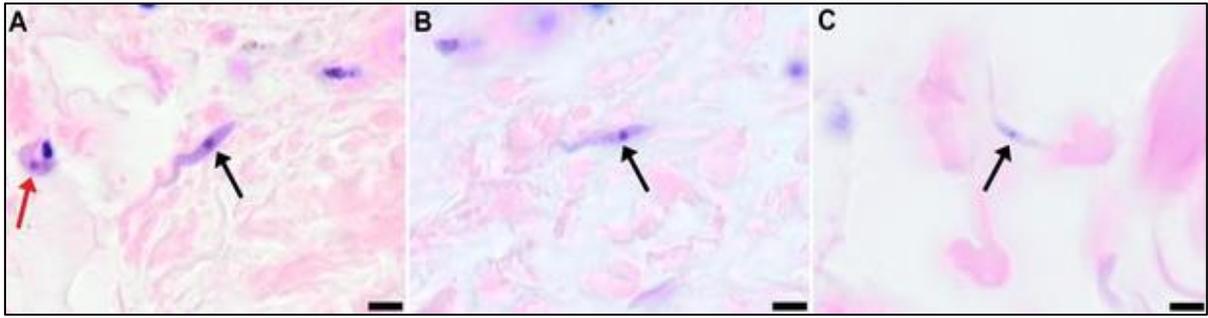
**Figura 11.** Posibles progresiones de THAg. Modificada de (26). **THA:** tripanosomiasis humana africana; **CATT:** test de aglutinación en tarjeta; **RDT:** test de diagnóstico rápido; **TL:** test de la tripanólisis inmune; **P:** detección del parásito en sangre o linfa; **LCR:** líquido cefalorraquídeo; (+): positivo a la prueba; (-): negativo a la prueba.

## 2.2. Localizaciones extravasculares de los parásitos.

### 2.2.1. La piel.

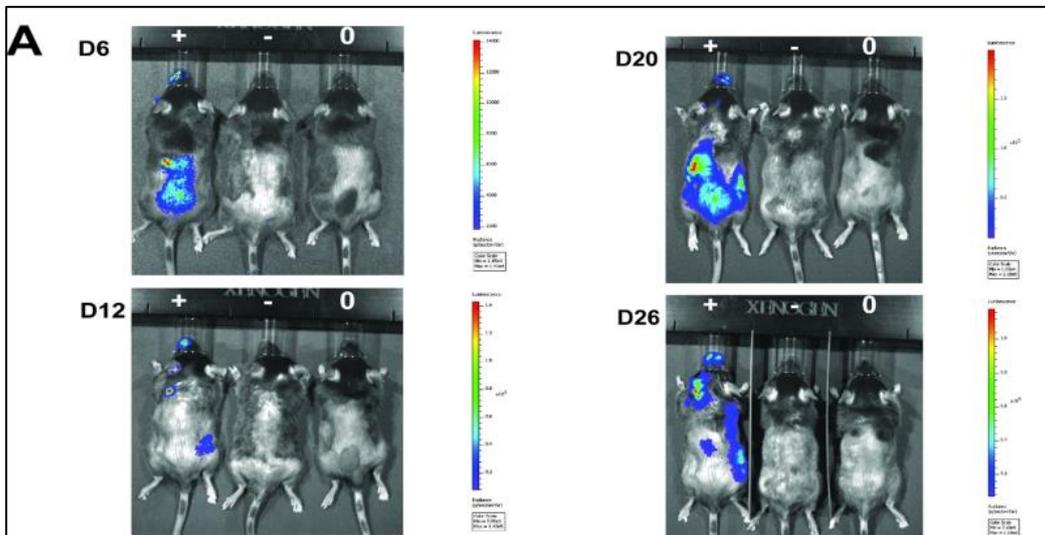
*Glossina* es un insecto telmófago y su ingesta media de sangre es de solo 10-30  $\mu$ L aproximadamente (27); además, la parasitemia provocada por *T. b. gambiense* es relativamente baja. A pesar de estas aparentes dificultades, la infección se sigue transmitiendo incluso en focos donde la prevalencia es muy baja (30). Esto podría explicarse si se añade un factor nuevo: la piel.

Varios estudios (29,31) han demostrado mediante biopsias de piel que individuos seropositivos con parasitemia y seropositivos sin parasitemia (**Figura 12**) presentan tripanosomas en la dermis, así como una alta frecuencia de síntomas dermatológicos (prurito y dermatitis)(31). Esos tripanosomas dérmicos son viables en modelos experimentales, ya que su inoculación tanto por vía intraperitoneal como por vía vectorial condujo a la invasión de la dermis y del tejido adiposo subcutáneo de los ratones (29). A su vez, se demostró que estos tripanosomas dérmicos fueron capaces de infectar nuevamente la mosca, continuando el ciclo en ella (29).

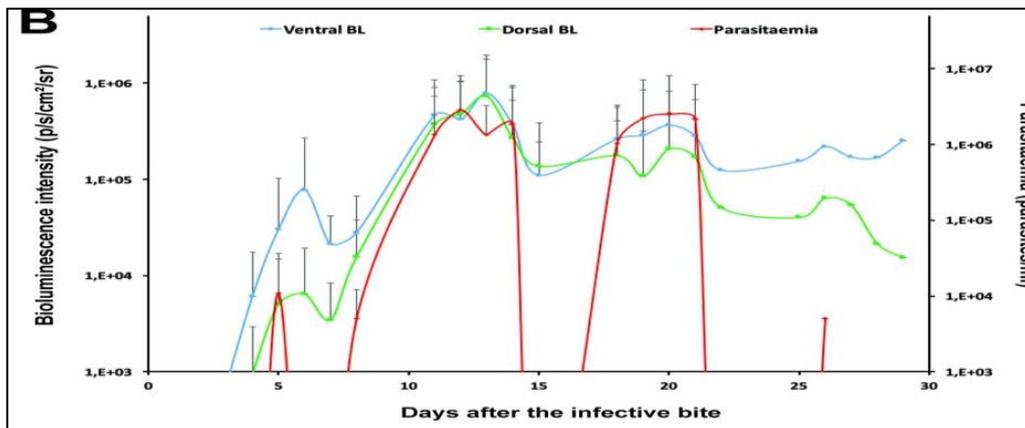


**Figura 12.** Secciones histológicas obtenidas mediante biopsias de piel de 3 individuos (A, B y C) asintomáticos. Las flechas negras señalan tripomastigotes de tipo *slender*, mientras que la flecha roja, de tipo *stumpy*. Tamaño de la barra 5  $\mu\text{m}$ . Fuente: (29).

Además, utilizando parásitos bioluminiscentes se observó que la infección de la piel mostraba una distribución variable y dinámica (**Figura 13** y **Figura 14**) entre la piel y la sangre a lo largo de los días, denotando una gran movilidad de los parásitos (29).



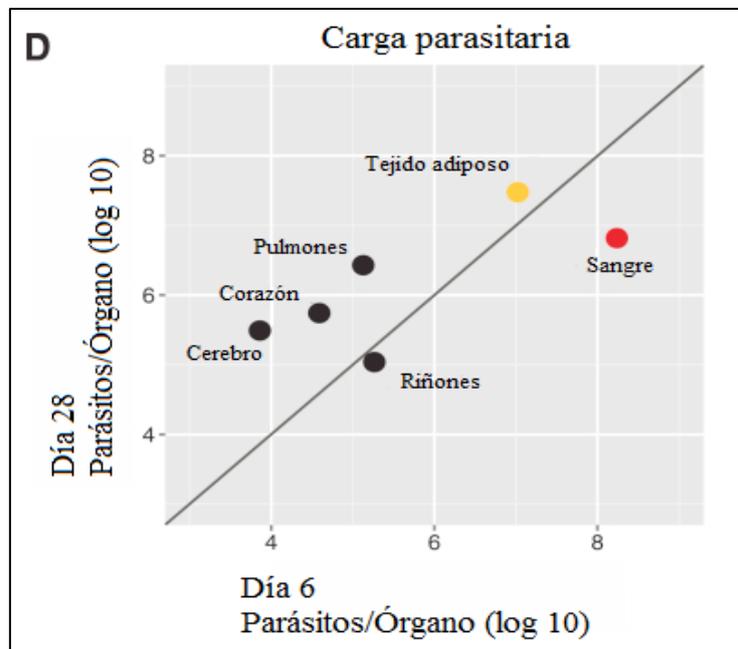
**Figura 13.** Observación de la distribución de los parásitos bioluminiscentes en los días 6, 12, 20 y 26 en ratones infectados (+), no infectados (-) y no sometidos a picadura por la mosca (0). Fuente: (29).



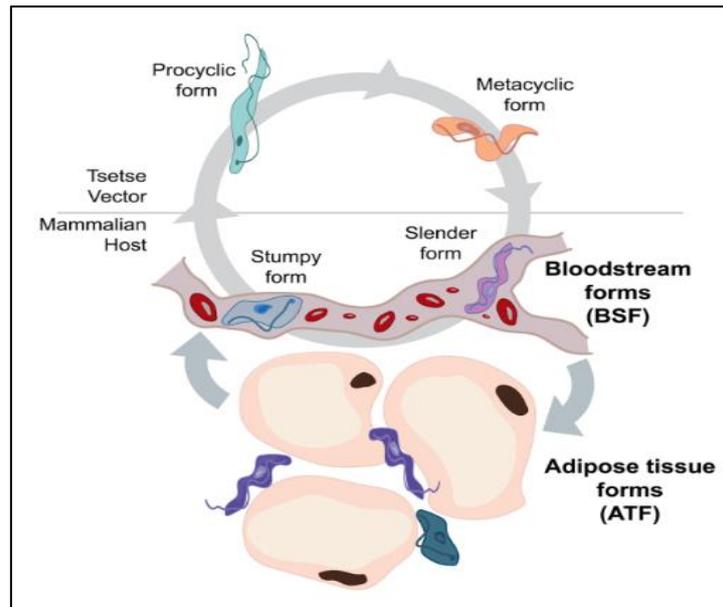
**Figura 14.** Gráfica que relaciona la intensidad de la bioluminiscencia (ventral en azul y dorsal en verde) y la parasitemia (rojo) frente al tiempo desde la infección vectorial. Fuente: (29).

### 2.2.2. Tejido adiposo.

Se ha descubierto experimentalmente que *T. b. gambiense* se distribuye en distintos órganos (hígado, bazo, riñones, pulmones, corazón, etc.), pero donde se acumula el mayor número de tripanosomas es el tejido adiposo (32)(**Figura 15**). Hasta ahora no hay evidencias de que este compartimento esté directamente implicado en la transmisión, pero podría actuar como una “fuente” de parásitos hacia el torrente circulatorio (**Figura 16**). La importancia de esta localización recae en que se ha descrito una nueva forma del parásito adaptada a este medio, denominada ATF (*Adipose Tissue Form*), que ha cambiado su fuente de carbono principal hacia la beta-oxidación de los ácidos grasos. Se trata de la única forma de *T. b. gambiense* capaz de llevar a cabo este proceso y se cree que podría estar relacionada con la pérdida de peso que produce la enfermedad (32).



**Figura 15.** Gráfica que representa la carga parasitaria en los distintos órganos (cantidad de parásitos por kg del órgano) en los días 6 y 28 después de la infección de los ratones. Fuente: (32).



**Figura 16.** Representación del ciclo biológico de *T. b. gambiense* con la variación de su forma ATF.  
Fuente: (32).

### 2.3. Animales domésticos y salvajes como reservorios.

A pesar de que la THAg es considerada una enfermedad antroponótica, estudios recientes revelan que algunos animales domésticos y salvajes pueden estar actuando como reservorios de la enfermedad (9,10,27,33,34). Se han encontrado evidencias de que *T. b. gambiense* puede establecerse y persistir en cerdos, perros y antílopes (entre otros animales con gran potencial de transmisión), y que se pueden formar ciclos “animal-mosca-animal” sin que se pierda la infectividad del parásito hacia el ser humano (10,34,35). Sin embargo, no parece ser un proceso universal de la transmisión de la THAg, dado que, en algunos focos de Guinea (30), los animales domésticos infectados que se detectaron fueron tan escasos, que no explicarían la persistencia de la enfermedad en esa zona sin la contribución del ser humano o de animales salvajes (cuyo cribado es más dificultoso)(27,33).

## V. DISCUSIÓN.

El progreso obtenido durante las últimas décadas en el control de la THAg ha hecho que la comunidad científica se plantee seriamente la posibilidad de llegar a eliminar la enfermedad. El problema de este objetivo es que, a medida que disminuye el número de casos, estos van a ser, consecuentemente, más difíciles de encontrar, pudiendo retrasar o

impedir la eliminación completa. No podemos olvidar que bastan algunos casos no detectados para iniciar un nuevo brote epidémico. A continuación, discutiremos si los recursos y conocimientos actuales permiten alcanzar dicho objetivo.

El descubrimiento de parásitos dérmicos en individuos seropositivos asintomáticos (29,31) y la gran movilidad que estos tripanosomas presentan entre los distintos compartimentos (29), pone en duda si la prueba de diagnóstico confirmatoria se deba hacer solamente en sangre o linfa. Es cierto que la viabilidad de los tripanosomas dérmicos solo se ha verificado en ratones (29), pero dado que el vector necesita “romper” tejido para alimentarse, hace que las posibilidades de infección desde este tejido sean muy reales (27). Por otra parte, se desconoce aún si los tripanosomas ATF son igual de patógenos que las formas sanguíneas (BSF), su sensibilidad al tratamiento, su implicación en la pérdida de peso o si contribuyen a la transmisión de la THA (32).

La inclusión del fexinidazol en la nueva guía de tratamiento es un gran avance, sobre todo, para la adherencia al tratamiento. El hecho de que sea efectivo para ambas etapas de la enfermedad, con efectos adversos no demasiado relevantes y, sobre todo, mediante una vía de administración tan aceptada como es la vía oral (12,18), hace que los pacientes tengan menos dudas a la hora de iniciar el tratamiento. Sin embargo, aún queda por conocer si el fexinidazol es eficaz frente a los parásitos dérmicos. Se podría especular que sí, ya que en los ensayos preclínicos demostró tener una buena distribución en la piel (33), pero es necesario demostrarlo si finalmente la OMS decide tratar a los individuos asintomáticos.

Tener acceso a unas buenas pruebas de diagnóstico es un factor crucial. La introducción de los RDTs es rentable si se compara con la prueba CATT, porque además de las similitudes ya mencionadas (15–17), permite obtener una respuesta rápida y sin la necesidad de un experto sanitario. Sin embargo, el verdadero potencial de esta prueba debería residir en detectar a los individuos que no suelen acudir al hospital, pero que son los que realmente suponen un peligro en el mantenimiento de la enfermedad. Sin embargo, la disminución observada en su VPP cuando la vigilancia es activa pone en duda la verdadera utilidad de este tipo de pruebas (9,10,18). Por lo tanto, a pesar de que son herramientas útiles, es necesario innovar en métodos de diagnóstico que garanticen una mayor fiabilidad. Por ejemplo, se está probando a sustituir la congelación de las muestras de sangre para el TL, por la conservación de las muestras en papel de filtro (36). Por otra parte, es imprescindible desarrollar un test rápido (menos costoso e invasivo que

las biopsias) capaz de detectar a los tripanosomas dérmicos. En este ámbito, un equipo de investigación tenía previsto fabricar, para este año, un test basado en la espectroscopía de Raman (33). Así mismo, y aunque el prurito y la dermatitis sean signos poco específicos, tenerlos presentes en zonas de riesgo podría llegar a ser determinante para identificar qué individuos tienen mayor probabilidad de presentar tripanosomas en la piel.

El control del vector es un tema complicado de abordar debido a la gran distribución de *Glossina* (9). Sin embargo, estudios avalan que una reducción de la ratio mosca-humano, mejora notablemente los resultados de la vigilancia activa (37) y, teniendo en cuenta los grandes avances que se han logrado con la implantación de los *tiny targets*, se trata de una estrategia prometedora. En cuanto a la paratransgénesis, posiblemente todavía esté demasiado poco desarrollado como para ser una herramienta útil a corto plazo. Sin embargo, si el número de moscas mediante otros métodos se reduce lo suficiente, probablemente se convierta, junto con la técnica del insecto estéril (38), en las estrategias más interesantes para eliminar el vector en una zona endémica determinada (10).

Otro problema que va cobrando fuerza son los animales que actúan como reservorio. Actualmente existe carencia de pruebas de diagnóstico adaptadas a los animales (9), un factor crucial si al final la OMS decide incluirlo en los programas de eliminación (9,10); asimismo, se deben hacer más análisis sobre qué estrategias tienen mejor coste-beneficio. Un estudio sobre THAr sugiere que rociar insecticidas sobre los bovinos tuvo mejores resultados y fue más rentable económicamente que el tratamiento farmacológico de los animales (sin mencionar el riesgo de resistencias a los medicamentos)(39). En definitiva, si se descubre que la contribución de estos reservorios al mantenimiento de THAg es igual de importante que en THAr, puede llegar a suponer un gran obstáculo en la eliminación de la enfermedad.

En conclusión, haber cumplido parte del objetivo 2020, tres años antes de lo estipulado, pone de manifiesto el gran progreso que se ha logrado en las últimas décadas y justifica el ambicioso objetivo de 2030. Sin embargo, eliminar una enfermedad en la que participan tantos factores simultáneamente, puede resultar más difícil de lo esperado, especialmente si los recursos no son óptimos y si no se produce una adaptación a los nuevos descubrimientos. A pesar de esto, es entendible la prudencia de la OMS a la hora de modificar las políticas de actuación: incluir a individuos asintomáticos con parásitos dérmicos en la guía de tratamiento supondría convencer a personas aparentemente sanas a realizar una biopsia e iniciar un tratamiento hospitalario con medicamentos poco

aceptados. A su vez, a medida que disminuyan los casos, existe el riesgo de que la enfermedad pase a un segundo plano, tanto a nivel de preocupación social, como de inversión económica. Y esta es la paradoja en la que se encuentra la THA. La única forma de llegar a eliminar la enfermedad es realizando un esfuerzo económico por la mejora de los recursos actuales y manteniendo la vigilancia activa (que es la única manera de detectar a los individuos asintomáticos (27)). Sin embargo, la nueva situación provocada por el virus SARS-CoV-2, ha obligado a la OMS a recomendar la posposición de las campañas de tratamiento y vigilancia activa para enfermedades tropicales desatendidas como la THA (40). Es difícil prever cómo estas medidas van a afectar a la eliminación, pero es probable que supongan un freno en su control. Por lo tanto, bajo mi punto de vista, considero factible que la THA deje de ser un problema de salud pública, pero no veo posible la eliminación real de la enfermedad, al menos, en los plazos estipulados.

## VI. CONCLUSIONES.

- La combinación de los sistemas de control y vigilancia de la OMS, el suministro gratuito de los recursos sanitarios, y estrategias inteligentes de control de vectores, como los *tiny targets*, han conducido a una progresiva reducción del número de casos de THAg, alcanzando su mínimo histórico en 2019.
- Nuevas estrategias, como, la inclusión del fexinidazol en las guías de tratamiento y los RTDs, pueden ser los avances necesarios para alcanzar finalmente la eliminación de la THAg. Sin embargo, la utilidad de estos RDT puede verse limitada por su bajo rendimiento durante la vigilancia activa, lo que pone de manifiesto la necesidad de mejores pruebas de diagnóstico.
- El hecho de que los tripanosomas extravasculares no se incluyen en los criterios de diagnóstico y tratamiento, ni los animales reservorios en los programas de eliminación, pueden convertirse en obstáculos para el objetivo 2030. Para alcanzar la eliminación de la THAg resulta imprescindible seguir estudiando e invirtiendo en nuevas estrategias de control y, sobre todo, evitar que la enfermedad caiga en el olvido por parte de las instituciones.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO | What is human african trypanosomiasis ? [Internet]. [citado 20 de diciembre de 2019]. Disponible en:  
[https://www.who.int/trypanosomiasis\\_african/disease/en/](https://www.who.int/trypanosomiasis_african/disease/en/)
2. WHO | Trypanosomiasis, human African (sleeping sickness) [Internet]. [citado 20 de diciembre de 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-\(sleeping-sickness\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness))
3. WHO | Symptoms, diagnosis and treatment. WHO [Internet]. 2016 [citado 20 de diciembre de 2019]; Disponible en:  
[https://www.who.int/trypanosomiasis\\_african/disease/diagnosis/en/](https://www.who.int/trypanosomiasis_african/disease/diagnosis/en/)
4. CDC - African Trypanosomiasis - Disease [Internet]. [citado 20 de diciembre de 2019]. Disponible en:  
<https://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/disease.html>
5. WHO | Sustained decline in sleeping sickness cases puts elimination within reach [Internet]. [citado 30 de junio de 2020]. Disponible en:  
<https://www.who.int/news-room/detail/23-06-2020-sustained-decline-in-sleeping-sickness-cases-puts-elimination-within-reach>
6. WHO | The current situation [Internet]. [citado 30 de junio de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/trypanosomiasis\\_african/country/country\\_situation/en/](https://www.who.int/trypanosomiasis_african/country/country_situation/en/)
7. Franco JR, Cecchi G, Priotto G, Paone M, Diarra A, Grout L, et al. Monitoring the elimination of human African trypanosomiasis at continental and country level: Update to 2018. *Anim Prod Heal Div* [Internet]. 21 de mayo de 2020; *PLoS Negl Trop Dis* 14(5): e0008261. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008261>
8. WHO | Control and Surveillance [Internet]. [citado 28 de diciembre de 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/trypanosomiasis\\_african/surveillance/en/](https://www.who.int/trypanosomiasis_african/surveillance/en/)
9. WHO | Report from the third WHO stakeholders meeting on elimination of gambiense human African trypanosomiasis elimination [Internet]. 2020. vii, 67. Disponible en:  
[https://www.who.int/trypanosomiasis\\_african/resources/9789240002296/en/](https://www.who.int/trypanosomiasis_african/resources/9789240002296/en/)

10. Akazue PI, Ebiloma GU, Ajibola O, Isaac C, Onyekwelu K, Ezech CO, et al. Sustainable elimination (Zero cases) of sleeping sickness: How far are we from achieving this goal? [Internet]. Vol. 8, Pathogens. MDPI AG; Sep 2019; 8(3): 135. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6789789/>
11. Jamonneau V, Bucheton B, Kaboré J, Ilboudo H, Camara O, Courtin F, et al. Revisiting the Immune Trypanolysis Test to Optimise Epidemiological Surveillance and Control of Sleeping Sickness in West Africa. Masiga DK, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 21 de diciembre de 2010;4(12):e917. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0000917>
12. WHO | WHO interim guidelines for the treatment of gambiense human African trypanosomiasis. [Internet]. WHO. 2019. 44. Disponible en: [https://www.who.int/trypanosomiasis\\_african/resources/9789241550567/en/](https://www.who.int/trypanosomiasis_african/resources/9789241550567/en/)
13. WHO | Vector control. WHO [Internet]. 2016 [citado 20 de marzo de 2020]; Disponible en: [https://www.who.int/trypanosomiasis\\_african/vector\\_control/en/](https://www.who.int/trypanosomiasis_african/vector_control/en/)
14. WHO | Control and Surveillance. WHO [Internet]. 2016 [citado 28 de diciembre de 2019]. Disponible en: [http://www.who.int/trypanosomiasis\\_african/surveillance/en/](http://www.who.int/trypanosomiasis_african/surveillance/en/)
15. Lumbala C, Biéler S, Kayembe S, Makabuza J, Ongarello S, Ndung'u JM. Prospective evaluation of a rapid diagnostic test for *Trypanosoma brucei* gambiense infection developed using recombinant antigens. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 28 de marzo de 2018; 12(3):e0006386. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29590116/>
16. Kennedy PGE. Update on human African trypanosomiasis (sleeping sickness). J Neurol [Internet]. 1 de septiembre de 2019; 266(9):2334-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31209574/>
17. Bessell PR, Lumbala C, Lutumba P, Baloji S, Biéler S, Ndung'u JM. Cost-effectiveness of using a rapid diagnostic test to screen for human African trypanosomiasis in the Democratic Republic of the Congo. PLoS One [Internet]. 1 de septiembre de 2018; 13(9):e0204335. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30240406/>
18. Lindner AK, Lejon V, Chappuis F, Seixas J, Kazumba L, Barrett MP, et al. New

- WHO guidelines for treatment of gambiense human African trypanosomiasis including fexinidazole: substantial changes for clinical practice. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(2):e38-46. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(19\)30612-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(19)30612-7/fulltext)
19. Miaka EM, Hasker E, Verlé P, Torr SJ, Boelaert M. Sleeping sickness in the Democratic Republic of the Congo. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019;18(11):988-9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30284-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30284-4)
  20. Mahamat MH, Peka M, Rayaisse J-B, Rock KS, Toko MA, Darnas J, et al. Adding tsetse control to medical activities contributes to decreasing transmission of sleeping sickness in the Mandoul focus (Chad). Dinglasan RR, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 27 de julio de 2017;11(7):e0005792. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0005792>
  21. Vreysen MJB, Saleh K, Mramba F, Parker A, Feldmann U, Dyck VA, et al. Sterile Insects to Enhance Agricultural Development: The Case of Sustainable Tsetse Eradication on Unguja Island, Zanzibar, Using an Area-Wide Integrated Pest Management Approach. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. Mayo de 2014;8(5): e2857. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4038469/>
  22. Trappeniers K, Matetovici I, Van Den Abbeele J, De Vooght L. The Tsetse Fly Displays an Attenuated Immune Response to Its Secondary Symbiont, *Sodalis glossinidius*. *Front Microbiol* [Internet]. 24 de julio de 2019;10: 1650. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6668328/>
  23. De Vooght L, Van Keer S, Van Den Abbeele J. Towards improving tsetse fly paratransgenesis: stable colonization of *Glossina morsitans morsitans* with genetically modified *Sodalis*. *BMC Microbiol* [Internet]. 23 de noviembre de 2018; 18(S1):165. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6251102/>
  24. Gilbert JA, Medlock J, Townsend JP, Aksoy S, Ndeffo Mbah M, Galvani AP. Determinants of Human African Trypanosomiasis Elimination via Paratransgenesis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 8 de marzo de 2016;10(3):e0004465. Disponible en:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26954675/>
25. Kariithi HM, Meki IK, Schneider DI, De Vooght L, Khamis FM, Geiger A, et al. Enhancing vector refractoriness to trypanosome infection: Achievements, challenges and perspectives [Internet]. Vol. 18, BMC Microbiology. BioMed Central Ltd.; 23 de noviembre de 2018. p. 3-15. Disponible en: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-018-1280-y>
  26. Jamonneau V, Ilboudo H, Kaboré J, Kaba D, Koffi M, Solano P, et al. Untreated Human Infections by *Trypanosoma brucei gambiense* Are Not 100% Fatal. Ndung'u JM, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 12 de junio de 2012; 6(6):e1691. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0001691>
  27. Capewell P, Atkins K, Weir W, Jamonneau V, Camara M, Clucas C, et al. Resolving the apparent transmission paradox of African sleeping sickness. PLoS Biol [Internet]. Enero 2019; 17(1): e3000105. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6345479/>
  28. Ilboudo H, Jamonneau V, Camara M, Camara O, Dama E, Léo M, et al. Diversity of response to *Trypanosoma brucei gambiense* infections in the Forecariah mangrove focus (Guinea): Perspectives for a better control of sleeping sickness. Microbes Infect [Internet]. 1 de octubre de 2011;13(11):943-52. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457911001274?via%3Dihub>
  29. Capewell P, Cren-Travaillé C, Marchesi F, Johnston P, Clucas C, Benson RA, et al. The skin is a significant but overlooked anatomical reservoir for vector-borne African trypanosomes. Elife [Internet]. 22 de septiembre de 2016; 5:e17716. Disponible en: <https://elifesciences.org/articles/17716>
  30. Kagbadouno MS, Camara M, Rouamba J, Rayaisse JB, Traoré IS, Camara O, et al. Epidemiology of Sleeping Sickness in Boffa (Guinea): Where Are the Trypanosomes? PLoS Negl Trop Dis [Internet]. diciembre de 2012;6(12):e1949. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3521671/>
  31. Camara M, Soumah AM, Ilboudo H, Travaillé C, Clucas C, Cooper A, et al. Dermal trypanosomes in suspected and confirmed cases of gambiense Human

- African Trypanosomiasis. medRxiv [Internet]. 25 de febrero de 2020;.20026211. Disponible en:  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.20026211v1>
32. Trindade S, Rijo-Ferreira F, Carvalho T, Pinto-Neves D, Guegan F, Aresta-Branco F, et al. Trypanosoma brucei Parasites Occupy and Functionally Adapt to the Adipose Tissue in Mice. Cell Host Microbe [Internet]. 8 de junio de 2016;19(6):837-48. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4906371/>
  33. Burton A. Sleeping sickness in West and Central Africa: is eradication just skin deep? Lancet Neurol [Internet]. 1 de abril de 2019;18(4):332-3. Disponible en:  
[https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(19\)30082-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(19)30082-1/fulltext)
  34. Mehrlitz D, Molyneux DH. The elimination of Trypanosoma brucei gambiense? Challenges of reservoir hosts and transmission cycles: Expect the unexpected [Internet]. Vol. 6, Parasite Epidemiology and Control. Elsevier Ltd; Agosto de 2019:e00113. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6742776/>
  35. Büscher P, Bart JM, Boelaert M, Bucheton B, Cecchi G, Chitnis N, et al. Do Cryptic Reservoirs Threaten Gambiense-Sleeping Sickness Elimination? [Internet]. Vol. 34, Trends in Parasitology. Elsevier Ltd; 2018. p. 197-207. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5840517/>
  36. Camara O, Camara M, Lejon V, Ilboudo H, Sakande H, Léo M, et al. Immune trypanolysis test with blood spotted on filter paper for epidemiological surveillance of sleeping sickness. Trop Med Int Heal [Internet]. 1 de julio de 2014;19(7):828-31. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/tmi.12316>
  37. Courtin F, Camara M, Rayaisse J-B, Kagbadouno M, Dama E, Camara O, et al. Reducing Human-Tsetse Contact Significantly Enhances the Efficacy of Sleeping Sickness Active Screening Campaigns: A Promising Result in the Context of Elimination. Aksoy S, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 12 de agosto de 2015;9(8):e0003727. Disponible en:  
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003727>

38. Demirbas-Uzel G, De Vooght L, Parker AG, Vreysen MJB, MacH RL, Van Den Abbeele J, et al. Combining paratransgenesis with SIT: Impact of ionizing radiation on the DNA copy number of *Sodalis glossinidius* in tsetse flies. *BMC Microbiol* [Internet]. 23 de noviembre de 2018;18(Suppl 1):160. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470179/>
39. Shaw APM, Wint GRW, Cecchi G, Torr SJ, Mattioli RC, Robinson TP. Mapping the benefit-cost ratios of interventions against bovine trypanosomosis in Eastern Africa. *Prev Vet Med* [Internet]. 1 de diciembre de 2015;122(4):406-16. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587715002251>
40. WHO | COVID-19: WHO issues interim guidance for implementation of NTD programmes. [Internet]. 2020 [citado 30 de mayo de 2020]; Disponible en: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/news/COVID19-WHO-interim-guidance-implementation-NTD-programmes/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/news/COVID19-WHO-interim-guidance-implementation-NTD-programmes/en/)