



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Tripanosomosis africana: actualización terapéutica y perspectivas futuras

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant
Febrero 2020

Autor: **Mar Monllor Brotons**
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: Lucrecia Acosta Soto.

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ABREVIATURAS	6
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Epidemiología	7
1.2. Agente infeccioso.....	8
1.3. Vector	8
1.4. Hospedador	9
1.5. Ciclo biológico.....	9
1.6. Clínica.....	11
1.6.1. Fase hemolinfática	12
1.6.2. Fase meningoencefálica.....	12
1.7. Diagnóstico	13
1.8. Tratamiento.....	14
1.8.1. Fármacos para la primera etapa.....	14
1.8.2. Fármacos para la segunda etapa	15
1.9. Control y eliminación	16
2. OBJETIVOS	17
2.1. Objetivo general.....	17
2.2. Objetivos específicos	17
3. MATERIAL Y MÉTODOS	18
3.1. Diseño.....	18
3.2. Estrategia de búsqueda	18
3.3. Criterios de Selección	18
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
4.1. Tratamientos para la fase meningoencefálica.....	24

4.1.1. Fexinidazol	24
4.1.2. Eflornitina.....	27
4.1.3. Nifurtimox	27
4.1.4. Terapia combinada nifurtimox-eflornitina.....	28
4.1.5. Fexinidazol con la terapia combinada nifurtimox-eflornitina	29
4.1.6. Otros fármacos	30
4.2. Tratamiento para la fase hematoencefálica	31
4.2.1. Pafuramidina	31
4.3. Avances terapéuticos en la tripanosomosis africana por Trypanosoma brucei rhodesiense	32
4.3.1. Melarsoprol.....	32
5. CONCLUSIONES	34
6. REFERENCIAS.....	35

RESUMEN

Introducción: La tripanosomosis africana es una enfermedad tropical desatendida producida por un parásito protozoario del género *Trypanosoma*, concretamente las subespecies *Trypanosoma brucei gambiense* y *Trypanosoma brucei rhodesiense*, y transmitida por la mosca Tsé-tsé. Si la persona infectada no es tratada la enfermedad es mortal. Debido a que los tratamientos farmacológicos empleados durante décadas presentan una alta toxicidad o una difícil administración y distribución se requiere el desarrollo de nuevos fármacos.

Objetivo: Revisar la documentación científica disponible sobre las nuevas terapéuticas para la tripanosomosis africana y los avances que presentan frente a los tratamientos anteriores.

Métodos: Revisión sistemática de los artículos recuperados en las bases de datos MEDLINE, The Cochrane Library, Embase y Web of Science.

Resultados y discusión: De 137 artículos recuperados, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 10 ensayos clínicos en humanos que evalúan la efectividad y seguridad de las nuevas terapéuticas para la tripanosomosis africana. El fexinidazol es el primer tratamiento completamente oral, efectivo y seguro en la tripanosomosis africana por *Trypanosoma brucei gambiense*. Sin embargo, el tratamiento para la fase meningoencefálica severa es la terapia combinada nifurtimox-eflornitina. En la segunda fase de la enfermedad por *Trypanosoma brucei rhodesiense* el melarsoprol sigue siendo el fármaco empleado ntry el único avance ha sido la reducción de su pauta posológica.

Conclusión: El desarrollo de nuevos fármacos para la tripanosomosis africana va encaminado a la búsqueda de fármacos orales. Esta formulación farmacéutica presenta grandes ventajas como la accesibilidad en zonas remotas y la disminución de costes indirectos y directos. Las nuevas terapéuticas buscan la reducción de la toxicidad de los tratamientos anteriores, por ello se requieren nuevos fármacos para la enfermedad por *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

Palabras clave: Tripanosomosis africana, *Trypanosoma brucei*, Terapia farmacológica.

ABSTRACT

Background: African trypanosomiasis is a neglected tropical disease caused by protozoan parasites of the *Trypanosoma* genus, specifically *Trypanosoma brucei gambiense* and *Trypanosoma brucei rhodesiense*, and spread by tsetse flies. In absence of treatment, this disease is fatal. Because of the toxicity or the difficult distribution and administration of old drugs, new drugs are required.

Objective: Review the available scientific documentation about new drug therapies for african trypanosomiasis and the advances compared with old treatments.

Methods: Systematic review of items recovered from databases MEDLINE, The Cochrane Library, Embase y Web of Science.

Results: Of 137 recovered references, after applying the inclusion and exclusion criteria, were selected 10 clinical trials in humans which evaluate the efficacy and safety of the new therapeutics for african trypanosomiasis. Fexinidazol is the first all-oral treatment, effective and safety for the treatment of African trypanosomiasis due to *Trypanosoma brucei gambiense*. However, the treatment for the severe second-stage is the combination therapy nifurtimox-eflornithine. The treatment for the second-stage of African tripanosomiasis due to *Trypanosoma brucei rhodesiense* is melarsoprol and the only advance has been a new reduced schedule.

Conclusions: The development of new drugs for the treatment of African tripanosomiasis in search of oral drugs. This pharmaceutical formulation has great advantages like accessibility in remote areas and the decrease of direct and indirect costs. New pharmacologic treatments search toxicity reduction compare previous treatments. Therefore, new drugs are required for the treatment of African tripanosomiasis due to *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

Keywords: Human African Trypanosomiasis, *Trypanosoma brucei*, drug therapy.

ABREVIATURAS

- TA: Tripanosomosis africana.
- T.b.: *Trypanosoma brucei*.
- CATT: Test de aglutinación en tarjeta.
- EMA: Agencia Europea del Medicamento.
- LCR: Líquido cefalorraquídeo.
- NECT: Terapia combinada nifurtimox-eflornitina.
- IM: Intramuscular.
- IV: Intravenoso.
- NTR: Nitroreductasa.
- DNDi: La iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas.
- ODC: Ornitina descarboxilasa.
- SAE: Efecto adverso severo.
- M+E: Melarsoprol junto eflornitina.
- M+N: Melarsoprol junto nifurtimox.
- N+E: Nifurtimox junto eflornitina.

1. INTRODUCCIÓN

La tripanosomosis africana (TA) o enfermedad del sueño es una enfermedad tropical desatendida, de transmisión vectorial, producida por un protozoo parásito del orden Trypanosomatida que afecta tanto al ser humano como a otros vertebrados, y es transmitida por moscas del género *Glossina* que comúnmente se denominan moscas Tsé-tsé.¹ La especie que principalmente afecta a humanos es *Trypanosoma brucei* (*T.b.*), el cual posee dos subespecies *Trypanosoma brucei gambiense* (región occidental de África) y *Trypanosoma brucei rhodesiense* (en la región oriental).

1.1. Epidemiología

La distribución de la tripanosomosis africana está focalizada en determinadas zonas del África subsahariana, dependiendo de la presencia del parásito, vector, huéspedes y del entorno. Las personas más expuestas a la picadura de la mosca tsé-tsé viven en áreas rurales o periurbanas.² Concretamente, la subespecie *Trypanosoma brucei gambiense* en la región occidental de África y por *T. b. rhodesiense* en la región oriental.³

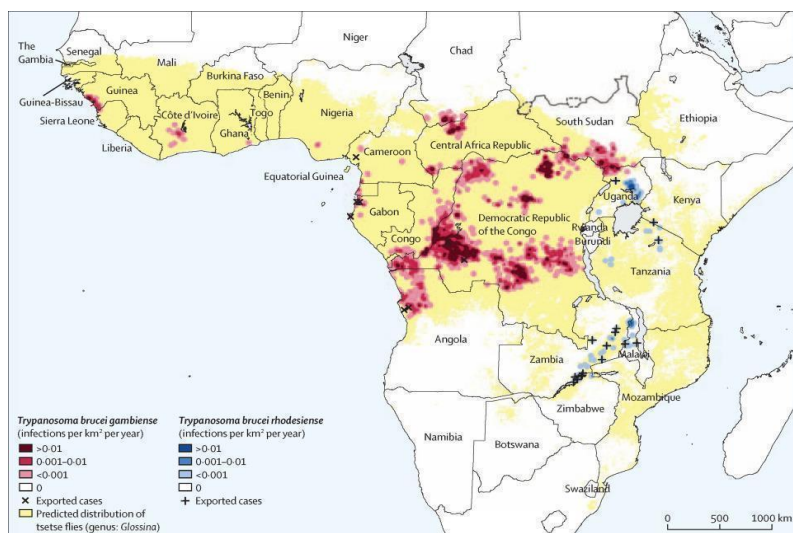


Figura 1. Mapa de distribución de las especies *Trypanosoma brucei gambiense* y *Trypanosoma brucei rhodesiense*.⁴

Actualmente, la TA es endémica en 36 países de África y la mayoría de los casos notificados son debidos al *T. b. gambiense* (más del 97% de los casos). Se produjeron tres epidemias en el último siglo, la epidemia de 1920 se contuvo y para el 1960 se redujo el número de casos notificados a menos de 5.000. Tras obtener estos datos, se relajó la vigilancia y la enfermedad reapareció llegando a la epidemia del 1970.

Desde el 1999 al 2012 se consiguió reducir el número de casos un 73%. En la última década, más del 70% de los casos notificados se han dado en la República Democrática del Congo.

La OMS ha fijado el objetivo de su eliminación como problema de salud pública en 2020. En la actualidad se estima que el número real de casos es menor a 20.000 y la población en riesgo es de 65 millones de personas.⁵

1.2. Agente infeccioso

El tripanosoma tiene un tamaño de 20-30 μm de largo y 2-5 μm de ancho y es diferenciado por su movimiento ondulante.⁴ El *T.b. gambiense* y el *T.b. rhodesiense* son morfológicamente indistinguibles pero diferentes en lo referente a su epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento². Respecto a la morfología de las dos subespecies destaca que contienen sólo una mitocondria con un único genoma mitocondrial, llamado kinetoplasto. Este está físicamente asociado con el flagelo y transcurre a lo largo del eje longitudinal por una membrana ondulante.^{4,6}



Figura 2. Forma trypomastigote en sangre humana (Fuente: Dr. MG Schultz, CDC).

1.3. Vector

El vector de la TA en humanos es la mosca tsé-tsé, del género *Glossina*.⁷ Existen 31 especies y subespecies de moscas tsé-tsé subdivididas en tres subgrupos principales según su hábitat, características morfológicas y su distribución, siendo la *Glossina palpalis* la que se encuentra en riberas, la *Glossina morsitans* en sabanas y *Glossina fusca* en bosques. La mosca tsé-tsé pasa por tres estadios, pasando de larva a pupa y, al cabo de un mes, a adulto.⁸ Tienen un ciclo de vida largo, al menos 50 días en temperaturas tropicales, pero una tasa de reproducción baja.⁹ Tanto la

hembra como el macho se alimentan de la sangre de vertebrados debido a que la sangre es su única fuente de nutrientes y energía.¹⁰ Diferenciando ambas subespecies, el principal vector del *T.b. gambiense* es la *Glossina* del grupo *palpalis* y el del *T.b. rhodesiense* es la *Glossina morsitans*.¹¹



Figura 3. Adulto de *Glossina morsitans* (Autor: Alan R Walker).

1.4. Hospedador

El principal reservorio del *T.b. gambiense* es el ser humano, más típica de riberas de ríos donde se encuentran *Glossinas* del grupo *palpalis* (África occidental). Y del grupo *T.b. rhodesiense* son los animales domésticos, como el vacuno, y los animales salvajes, como los antílopes que son transmitidos por *Glossinas* del grupo *morsitans* y acontece principalmente en zonas de sabana del África oriental.¹¹ A pesar de tener sus principales reservorios, las dos subespecies se han visto tanto en humanos como en animales.^{4,5}

1.5. Ciclo biológico

El parásito se transmite principalmente por la picadura de la mosca tsé-tsé, a través de su saliva, pero existen más vías de infección como la transmisión vertical atravesando la placenta y otras, menos documentadas y que se han visto en raras ocasiones, como la transmisión mecánica por otros insectos hematófagos, accidentes con agujas contaminadas, transfusiones, trasplante de órganos y contacto sexual.⁵

La mosca tsé-tsé capta el parásito de la sangre del hospedador, pudiendo ser el humano, animales domésticos o animales salvajes. La mosca macho tiene más probabilidades de provocar una infección madura pero las hembras viven más tiempo

que los machos, por lo tanto, ambos sexos contribuyen de manera similar en la propagación de la enfermedad.⁹

El tripanosoma es ingerido por el vector en la forma de tripomastigote, cuando pica a un hospedador infectado (Figura 4).

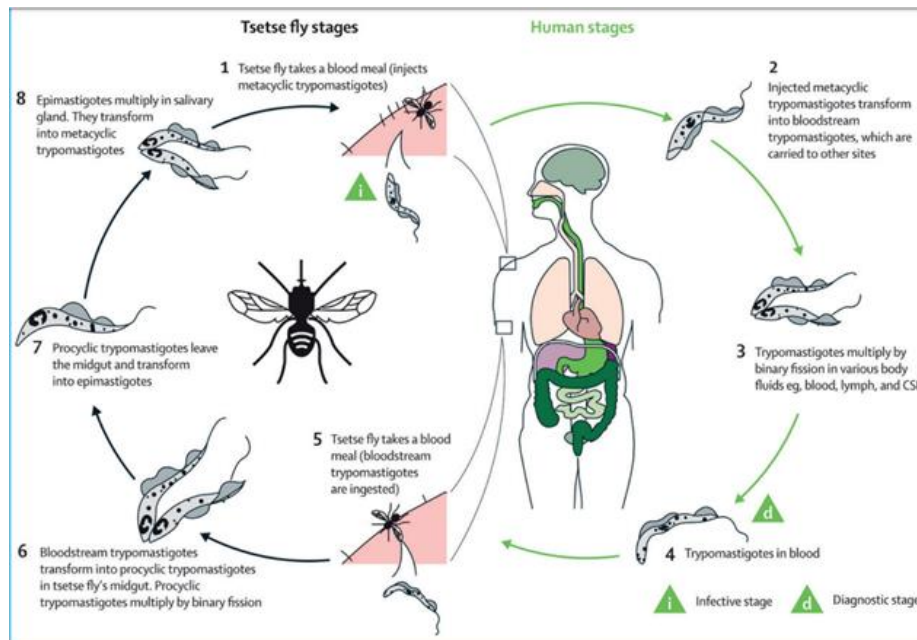


Figura 4. Ciclo biológico del *Trypanosoma brucei*.¹²

En el intestino de la mosca, el tripomastigote ingerido pasa a su forma procíclica¹³ y, luego, se desarrolla durante unas semanas hasta su transformación a epimastigote. Más tarde pasa a las glándulas salivares donde se multiplica de manera continua pasando a su forma metacíclica, es decir, la forma madura capaz de infectar a humanos.⁷ Cuando la mosca tsé-tsé se alimenta de la sangre de un humano inyecta los tripomastigotes metacíclicos. En el hospedador, al ser picado por una mosca infectada, a través de la sangre, los tripomastigotes pueden llegar a otros fluidos corporales, como la linfa y el líquido cefalorraquídeo (LCR), donde se seguirán multiplicando, siendo la única etapa infecciosa en los vertebrados.¹³

Durante el ciclo biológico, se produce un equilibrio entre la capacidad inmune del hospedador y vector para eliminar la infección por el tripanosoma y la capacidad del parásito para evadir la respuesta inmune y sobrevivir para completar el ciclo de su desarrollo hasta la etapa final.¹⁰

1.6. Clínica

Las manifestaciones clínicas en la TA difieren entre ambas subespecies de *Trypanosoma brucei* y, además, en ambos casos se observan varios estadios,¹² una

primera etapa (fase hemolinfática o aguda) y una segunda etapa (fase meningoencefálica o crónica).

A pesar de que existen características clínicas comunes de la TA, pueden variar considerablemente de una persona a otra.⁴ Se han visto diferencias clínicas entre las infecciones por las dos subespecies de *Trypanosoma brucei*, entre viajeros y residentes en África y entre personas de diferentes regiones geográficas de África. Aun así, es posible enumerar los síntomas y signos típicamente observados.¹⁴

El primer síntoma es la aparición de una reacción dérmica en el lugar de la picadura por la mosca tsé-tsé, es decir, se observa el chancro de inoculación tripanosomal (Figura 5).



Figura 5. Chancro de inoculación (Fuente: Lejon y col, 2003).

Esto suele suceder a los 2-3 días en el caso de una infección por *T.b. rhodesiense*,⁴ si la infección es por *T.b. gambiense* es rara la observación del chancro de inoculación (en un 19% de los casos)¹⁵ y suele desaparecer a las dos semanas.⁴



Figura 6. Erupción cutánea en el abdomen.¹⁶

1.1.1. Fase hemolinfática o aguda

En las dos subespecies, la primera fase de la enfermedad se caracteriza por la aparición de manifestaciones clínicas no específicas provocando a menudo, un

retraso en la sospecha clínica y el diagnóstico.¹⁴ Algunos síntomas observados son fiebre intermitente, dolor de cabeza,⁸ malestar, mialgias, artralgia y prurito.

Otras manifestaciones clínicas que pueden aparecer en la infección temprana son linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, miopericarditis, disfunción endocrina, alteraciones cardíacas e insuficiencia suprarrenal.^{4,12} En la infección por *T.b. gambiense* la linfadenopatía aparece principalmente en el triángulo cervical posterior, llamado signo de Winterbottom.¹⁴ En la infección por el *T.b. rhodesiense* las manifestaciones clínicas en esta primera etapa aparecen antes y, generalmente, con una severidad mayor.^{4,12}

1.1.2. Fase meningoencefálica o crónica

Esta segunda fase, se caracteriza por la meningoencefalitis, en la cual los tripanosomas atraviesan la barrera hematoencefálica e invaden el SNC.⁸ Además, aparecen las alteraciones del ciclo circadiano, síntoma que da nombre a la enfermedad, y otros síntomas neurológicos como inquietud, disfasia, temblores, fasciculaciones, discinesias y ataxia.^{8,12} Se pueden observar alteraciones mentales como cambios de comportamiento, agresividad, apatía, episodios maníacos o demencia, entre otros.^{4,12} La aparición y progresión de la enfermedad y las manifestaciones neurológicas es más rápida en la ocasionada por el *T.b. rhodesiense*.¹⁴

La última manifestación clínica de ambas subespecies es el coma y la muerte si no se trata la enfermedad.¹⁵ Aunque, se han documentado unos pocos casos de personas infectadas por *T.b. gambiense* que permanecen asintomáticas y sobreviven sin tratamiento.¹⁴

A rasgos generales, las diferencias más notables entre la sintomatología por la infección de *T.b. gambiense* y *T.b. rhodesiense* son que el *T.b. rhodesiense* es más agresiva, comienza de manera aguda, pasando a la segunda etapa en unas pocas semanas y ocasionando la muerte en 6 meses. Además, ocasiona pericarditis y miopericarditis con mayor severidad y provoca más frecuentemente una hiperfunción o hipofunción de la tiroides y la corteza suprarrenal.¹⁵ La enfermedad producida por *T.b. gambiense* sigue una progresión crónica con una duración de unos 3 años, según la persona.⁴

Las manifestaciones clínicas en viajeros de países no endémicos infectados son algo diferentes debido a que presentan, principalmente, fiebre y síntomas gastrointestinales como diarrea e ictericia, siendo rara la aparición de linfadenopatía¹⁴ y frecuente la observación del chancro de inoculación.¹⁵

1.7. Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas de la TA son inespecíficas y no suelen ser suficiente para diagnosticar la enfermedad. Por ello, se requieren métodos diagnósticos más específicos.⁴

El diagnóstico para la infección por el *T.b. gambiense* es diferente al del *T.b. rhodesiense*. En el caso del *T.b. gambiense* existen pruebas serológicas fiables, basadas en la detección de anticuerpos específicos. Para el diagnóstico de la infección por *T.b. rhodesiense* no existen pruebas serológicas eficaces, pero, como suele provocar una parasitemia elevada en sangre, el uso de estas pruebas es menos relevante.⁴

En el diagnóstico serológico se emplean técnicas de aglutinación en tarjeta (CATT) y otras pruebas serológicas.¹⁷ El CATT fue la única prueba serológica empleada hasta el desarrollo de la prueba de diagnóstico rápido, basada en la inmunocromatografía de flujo lateral para la detección de anticuerpos contra las glucoproteínas variantes de superficie LiTat 1.3 y LiTat 1.5.² El coste, empaquetado individual, duración, resistencia a altas temperaturas e independencia de fuentes de energía facilita su uso en países con pocos recursos. A pesar de todas las ventajas que presenta, el diagnóstico debe comprobarse por microscopía por su baja especificidad.¹⁸ Otra técnica empleada es el ELISA con una alta especificidad y sensibilidad, pudiendo aplicarse en suero, sangre e, incluso, en manchas de sangre seca.⁴

Si la parasitemia en sangre es elevada, como es el caso de la infección por *T.b. rhodesiense*, con un examen en fresco de una muestra de plasma o un examen en gota gruesa puede bastar. Para aumentar la sensibilidad puede usarse el método de Strout, la microcentrifugación o la centrifugación en columnas de intercambio aniónico.¹⁷

Por otra parte, la microscopía de fluorescencia de sangre periférica usando la capa leucocitaria cuantitativa tiene una sensibilidad mayor que la microscopía

convencional.¹² Otras muestras a examinar son: LCR, muestras de lesiones cutáneas y aspirado ganglionar.¹⁷ Se puede realizar una PCR en para ambas especies, pero tiene una sensibilidad analítica baja. Se están probando nuevos métodos diagnósticos con mayor especificidad y sensibilidad.²

Se han documentado casos en zonas no endémicas, por ello se debe considerar la realización de un diagnóstico diferencial a los pacientes, turistas y migrantes que han estado en áreas endémicas.⁴

1.8. Tratamiento

La TA debe ser tratada debido a que sin tratamiento puede ser mortal. El fármaco y tratamiento empleado varía según el tipo de infección, por *T.b. gambiense* o *T.b. rhodesiense*, y por la etapa en la que se encuentra la enfermedad.



Figura 7. Paciente de la República Democrática del Congo recibiendo tratamiento (Fuente: CDC).

1.1.3. Fármacos para la primera etapa

El tratamiento empleado en la primera etapa de la TA es efectivo y con una toxicidad muy leve. Para la infección por *T.b. gambiense* se emplea pentamidina, por vía intravenosa o intramuscular (IM), y para la infección por *T.b. rhodesiense* suramina intravenosa (IV).¹⁹

La pentamidina es empleada como tratamiento de primera línea en la enfermedad por *T.b. gambiense* pero puede emplearse como alternativa en la

enfermedad por *T.b. rhodesiense*.⁴ Es administrada vía IM una vez al día durante 7 días o, también, puede administrarse como infusión IV en solución salina durante 2 horas una vez al día durante 7 días, 4 mg/kg al día.²⁰ Generalmente es bien tolerada pero la inyección es dolorosa. Los posibles efectos adversos incluyen hipoglucemia, dolor abdominal, hipotensión y problemas gastrointestinales.⁴

La suramina es efectiva en ambas infecciones, pero se emplea en el *T.b. rhodesiense* porque existe riesgo de coinfección con oncocercosis en las zonas endémicas del *T.b. gambiense*, pudiendo ocasionar reacciones alérgicas con la muerte de las microfilarias.⁴ Además, la suramina es menos eficaz y más tóxica que la pentamidina para el tratamiento de la enfermedad por *T.b. gambiense*.² El tratamiento es complejo y puede tener una duración de hasta un mes. Puede provocar una reacción de hipersensibilidad aguda por eso se administra una dosis de prueba antes de empezar el tratamiento. Los efectos adversos son frecuentes pero leves, como pirexia, trombocitopenia, agranulocitosis y neuropatía periférica.⁴

1.1.4. Fármacos para segunda etapa

Los fármacos para la segunda etapa de la TA son muy tóxicos. Hasta el 2019, para la segunda etapa de la enfermedad por *T.b. gambiense* se empleaba, como primera línea de tratamiento, una terapia combinada de nifurtimox-eflornitina (NECT) y, como segunda y tercera línea, eflornitina en monoterapia o melarsoprol.²⁰ En la enfermedad por *T.b. rhodesiense* se usa melarsoprol. Se ha visto que es efectivo pero la administración es muy dolorosa (inyección IV lenta) y ocasiona un síndrome encefalopático posterior al tratamiento (en el 5%-18% de los casos, con una mortalidad del 10-70% de los afectados), pudiendo prevenirse parcialmente sólo con la administración conjunta de prednisolona.^{2,20}

La NECT consiste en la administración IV de eflornitina y oral de nifurtimox. La dosis de nifurtimox es de 15mg/kg al día en tres dosis durante 10 días y la dosis de eflornitina de 400mg/kg al día en infusiones de 2 horas cada 12 horas durante 7 días. Los efectos adversos más frecuentes son dolor abdominal, náuseas, vómitos y dolor de cabeza.²⁰

La dosis empleada de eflornitina en monoterapia es de 400mg/kg en infusión IV cada 6 horas durante dos semanas, es decir, un total de 56 infusiones. La infusión es de 2 horas, cuatro veces al día. Algunos de los efectos adversos son fiebre,

hipotensión, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dolor de cabeza, anemia, leucopenia y trombocitopenia.²⁰

El melarsoprol se administra en una dosis de 2,2 mg/kg/día en inyección IV una vez al día durante 10 días. Debido a su gran fatalidad y las resistencias al fármaco ha sido reemplazado por los nuevos fármacos.²⁰ Sería necesario encontrar un tratamiento para la segunda etapa de la TA por *T.b. rhodesiense* que fuese menos tóxica y con un índice de mortalidad menor, pero el tratamiento empleado hasta el momento en *T.b. gambiense* no es eficaz en el *T.b. rhodesiense*.¹⁹

1.9. Control y eliminación

En 2012, la OMS estableció un programa para el control, eliminación o erradicación de 17 enfermedades tropicales desatendidas ²¹ y se fijó el objetivo de la eliminación de la TA como problema de salud pública para el 2020.⁵

Entre los objetivos del programa de la OMS se encuentra prestar apoyo a la investigación sobre nuevos tratamientos y métodos diagnósticos, asegurar la accesibilidad a las pruebas diagnósticas y al mejor tratamiento, colaborar en campañas antivectoriales y garantizar personal formado.⁵

El éxito de la campaña de eliminación puede verse frenado si las autoridades nacionales de salud, ante la disminución tan grande de casos a lo largo de estas últimas décadas, decide invertir en otras enfermedades con mayor prevalencia. Por ello, es necesario involucrar y favorecer el compromiso de los países endémicos y a la comunidad internacional para lograr los objetivos de eliminación.²¹

La concienciación, capacitación y motivación del personal es un factor importante ante la disminución del número de casos de TA. Otros factores para lograr el objetivo de eliminación de la enfermedad son la integración del control, vigilancia y gestión de la enfermedad en sistemas nacionales, el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas o nuevas pruebas diagnósticas. Además, el control del vector es necesario para lograr los objetivos.²¹

Debido a la ausencia de vacuna, el control de la enfermedad se realiza a través de la detección y el cribado, junto con el control del vector.^{4,22}

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado es realizar una revisión bibliográfica acerca de las nuevas terapéuticas sobre la tripanosomosis africana y las perspectivas futuras.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Revisar el estado actual del tratamiento de la tripanosomosis africana.

2.2.2. Realizar una revisión sobre las nuevas terapéuticas.

2.2.3. Analizar las perspectivas futuras en el tratamiento y posible eliminación de la tripanosomosis africana.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica existente acerca del tratamiento para la tripanosomosis africana.

3.2. Estrategia de búsqueda

Después de la identificación del tema de estudio, se realizó la búsqueda bibliográfica. La principal fuente de información empleada es la base de datos de MEDLINE, a través de PubMed. Otras bases de datos utilizadas han sido The Cochrane Library, Embase y Web of Science. Además, se han consultado páginas web como la Organización Mundial de la Salud, Medecins sans Frontieres, Drugs for Neglected Diseases initiative, entre otras.

En primer lugar, para realizar la búsqueda, se han determinado las palabras clave y se han convertido en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) correspondientes, indizando la búsqueda para evitar obtener otros resultados que no tienen relación con el tema de estudio por la disparidad de significados de las palabras empleadas. Posteriormente, se han obtenido los Medical Subject Heading (MeSH) adecuados para la ejecución de la búsqueda. Los MeSH empleados son “Drug therapy”, “Trypanosomiasis, african”.

La ecuación booleana de búsqueda utilizada en la base de datos MEDLINE quedó como: **"Trypanosomiasis, African/drug therapy"[Mesh]**

3.3 Criterios de selección

Con la finalidad de obtener la información adecuada para la realización del trabajo se seleccionaron los ensayos clínicos que estuvieran publicados en inglés y castellano, siendo únicamente humanos la población de estudio. Además, se seleccionaron sólo aquellos estudios con información referente a los tratamientos farmacológicos de la tripanosomosis africana, incluidos en ensayos clínicos, estudiados más recientes y modificaciones de los tratamientos anteriores que suponen un avance en la actualidad. De esta manera, quedaron excluidos aquellos artículos con información diferente a la buscada para este estudio, los artículos que estuviesen en otro idioma diferente al inglés y castellano y aquellos con una población de estudio que no fuesen humanos.

Se han buscado todos los ensayos clínicos realizados en todo el mundo hasta la fecha de esta revisión, pero se han excluido aquellos sobre terapéuticas que han sido reemplazadas por nuevos tratamientos o que han sido empleadas durante muchas décadas.

Después de la revisión de los ensayos clínicos seleccionados, se revisaron las referencias bibliográficas de cada artículo para la inclusión, en esta revisión, de otros estudios diferentes al de la búsqueda principal, en el caso de contener información relevante referente al tema de estudio y seguir los criterios impuestos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras la realización de la búsqueda con los descriptores indicados, se encontraron 49 estudios en la base de datos MEDLINE, a través de PubMed, en Web of Science fueron 60, en The Cochrane Library 21 y en Embase se encontraron 12. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron 9 artículos en PubMed, 9 en Web of Science, en The Cochrane Library 7 y 5 en Embase, descartando los estudios repetidos en las diferentes bases de datos quedó un número total de 9 estudios. Se incluyó un ensayo clínico encontrado mediante búsqueda manual, revisando las referencias bibliográficas de los estudios comentados, incluyendo un total de 10 artículos para su lectura crítica en esta revisión (Figura 8).

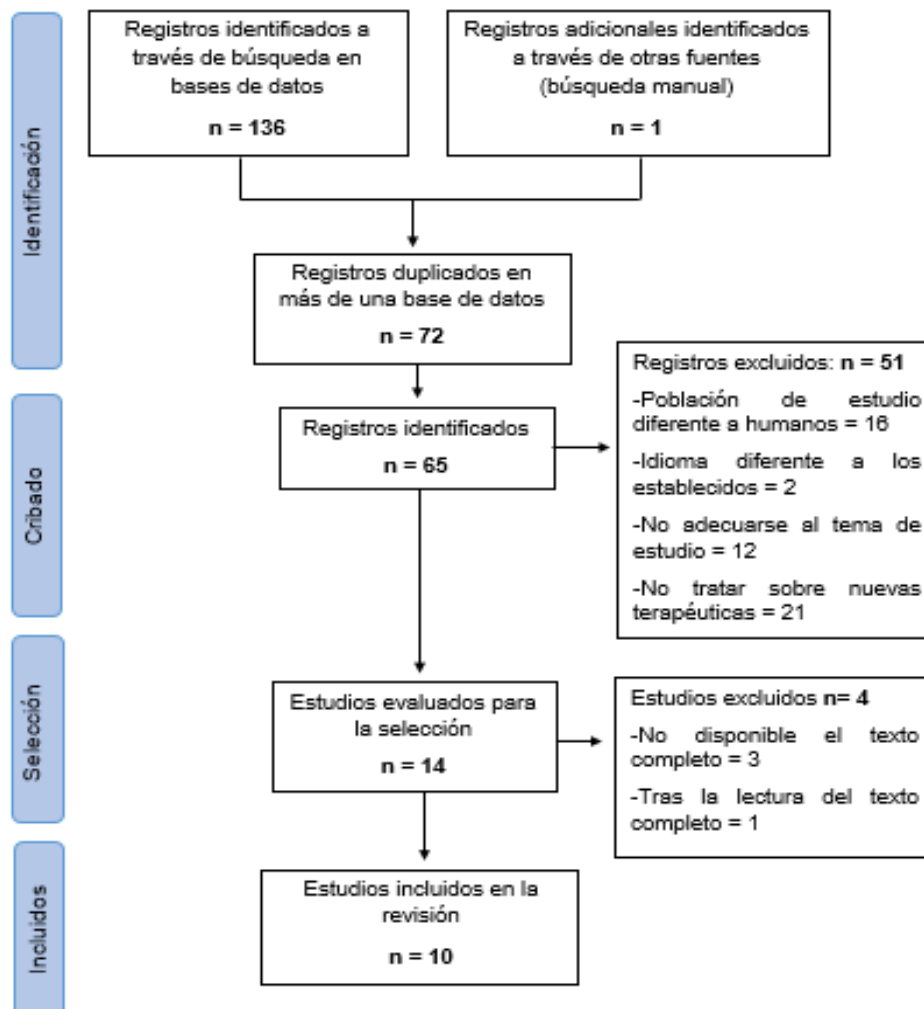


Figura 8. Identificación y selección de estudios.

Después de realizar la lectura completa de los estudios incluidos se extrajeron las características principales de cada estudio (Tabla 1).

Tabla 1. Características principales de los estudios incluidos en la revisión.

Autor, Año	País	Diseño	Población	Subespecie tripanosoma	Fase de la enfermedad	Fármaco	Dosis	Resultados
Tarral A y col, 2014 ²³	África subsaharina	Primer estudio en humanos	Adultos sanos de origen subsahariano, 18-45 años	<i>T.b. gambiense</i>	Primera y Segunda	Fexinidazol	Dosis ascendientes desde 100mg hasta 3600mg al día.	Fexinidazol es bien tolerado y seguro a diferentes dosis hasta 3600mg, siendo 1800mg/día durante 4 días y 1200 mg/día durante 6 días la dosis mejor tolerada. En la formulación oral la biodisponibilidad es elevada si se da con comida.
Mesu VKB K y col, 2017 ²⁴	República Democrática del Congo y República Centroafricana	Ensayo clínico fase II/III	Mayores de 15 años	<i>T.b. gambiense</i>	Segunda	Fexinidazol NECT	Fexinidazol: 1800mg/día durante 4 días, 1200mg/día durante 6 días. NECT: 15mg/kg/día cada 8 horas durante 10 días de nifurtimox y 400mg/kg/día cada 12 horas durante 7 días en infusión IV de eflornitina.	Fexinidazol presenta una efectividad menor, pero aceptable, respecto a la NECT (91% vs. 98%) y una seguridad comparable, a los 18 meses.
Burri C y col, 2016 ²⁵	Ila: Angola y República Democrática del Congo. Iib: República Democrática del Congo	Ensayo clínico en fase Ila y ensayo clínico aleatorizado en fase Iib	Ila: 16 o mayores, Iib: 15-50 años	<i>T.b. gambiense</i>	Primera	Pafuramidina Pentamidina	Ila y Iib: 100mg dos veces al día durante 5 días de pafuramidina y 4mg/kg una vez al día durante 7 días de pentamidina. Iib-2: misma dosis de pentamidina y durante 10 días mism pafuramidina.	La pafuramidina durante 10 días de tratamiento presenta una seguridad mayor y una efectividad comparable a la pentamidina.
Pohlig G y col, 2016 ²⁶	Angola, Sudan y República Democrática del Congo	Ensayo clínico en fase III	12 o mayores, mujeres embarazadas y lactantes	<i>T.b. gambiense</i>	Primera	Pafuramidina Pentamidina	Pafuramidina: 100mg dos veces al día durante 10 días. Pentamidina: 4mg/kg al día durante 7 días.	La pafuramidina no fue inferior a la pentamidina en efectividad (a los 2 años, 84% vs 89%). A pesar de la buena tolerabilidad se suspendió el estudio por la toxicidad tardía tras el tratamiento.

Kansiime F y col, 2018 ²⁷	Uganda	Ensayo clínico en fase III	15 años o mayores	<i>T.b. gambiense</i>	Segunda	NECT Eflornitina	NECT:15mg/kg/día cada 8 horas durante 10 días de nifurtimox y 400mg/kg/día cada 12 horas durante 7 días en infusión IV de 2 horas de eflornitina. Eflornitina: 400 mg/kg/día cada 6 horas durante 14 días en infusión IV de 2 h.	La NECT no fue inferior a la eflornitina en monoterapia, con una efectividad (91% vs 89%) y seguridad similar entre ambos grupos a los 18 meses. Los resultados fueron comparables a los de estudios anteriores.
Priotto G y col, 2009 ²⁸	República Democrática del Congo	Ensayo clínico en fase III	15 años o mayores	<i>T.b. gambiense</i>	Segunda	NECT Eflornitina	NECT: 15mg/kg/día cada 8 horas durante 10 días de nifurtimox y 400mg/kg/día cada 12 horas durante 7 días en infusión IV de 2 horas de eflornitina. Eflornitina: 400 mg/kg/día cada 6 horas durante 14 días en infusión IV de 2 h.	La NECT presentó una efectividad (96,5-97,9% vs 91,6-92,3%) y una seguridad mayor que la eflornitina a los 18 meses tras el tratamiento.
Priotto G y col, 2007 ²⁹	Nkayi (Zimbabwe) y República Democrática del Congo	Ensayo clínico en fase III	15 años o mayores	<i>T.b. gambiense</i>	Segunda	NECT Eflornitina	NECT: 15mg/kg/día cada 8 horas durante 10 días de nifurtimox y 400mg/kg/día cada 12 horas durante 7 días en infusión IV de 2 horas de eflornitina. Eflornitina: 400 mg/kg/día cada 6 horas durante 14 días en infusión IV de 2 h.	La NECT mostró una seguridad superior a la eflornitina en monoterapia y una efectividad similar (96,21-95,9% vs 94,1-93,3%).
Schmid C y col, 2012 ³⁰	República Democrática del Congo	Ensayo clínico en fase III	Niños menores de 12 años, embarazadas, lactantes y adolescentes/ adultos de 12 años o mayores	<i>T.b. gambiense</i>	Segunda	NECT	15mg/kg/día cada 8 horas durante 10 días de nifurtimox y 400mg/kg/día cada 12 horas durante 7 días en infusión IV de 2 horas de eflornitina.	En condiciones de campo la NECT presenta un perfil de seguridad y efectividad similar a los estudios anteriores, mostrando buena tolerabilidad también en poblaciones especiales como embarazadas, lactantes y niños.

Priotto G y col, 2006 ³¹	Uganda	Ensayo clínico aleatorizado	15 – 62 años	<i>T.b. gambiense</i>	Segunda	Tres combinaciones Melarsoprol+ Nifurtimox, Melarsoprol+ Eflornitina, Nifurtimox+ Eflornitina	1,8 mg/kg/día durante 10 días de melarsoprol IV, de eflornitina 400 mg/kg/día cada 6 horas durante 7 días en infusión IV de 2 horas y de nifurtimox oral 15 mg/kg/día en adultos o 20 mg/kg/día en niños cada 8 horas durante 10 días.	La combinación nifurtimox-eflornitina fue la más segura y efectiva. Esta combinación promete llegar a ser primera línea de tratamiento pero se requiere realizar más estudios.
Kuepfer I y col, 2012 ³²	Tanzania y Uganda	Ensayo prueba de concepto y estudio de utilización	6 años o mayores	<i>T.b. rhodesiense</i>	Segunda	Melarsoprol	2,2 mg/kg/día durante 10 días en inyección IV.	La pauta posológica reducida de melarsoprol presenta una seguridad comparable al régimen habitual. La suramina no se ha visto eficaz para tratar los efectos adversos del melarsoprol.

Los estudios realizados en los últimos años sobre nuevos tratamientos empleados para la TA se centran en la infección por *T.b. gambiense*, impulsado por el coste, la toxicidad, la falta de efectividad, la difícil administración y la larga duración de los tratamientos anteriores.³³

El tratamiento más examinado ha sido la NECT del cual los estudios recuperados suponen un 60% del total de los ensayos clínicos incluidos, seguido del fexinidazol y la pafuramidina con un porcentaje del 20% cada uno. Por otra parte, un nuevo régimen de melarsoprol fue probado en un estudio para el tratamiento de la enfermedad por *T.b. rhodesiense*, siendo el único avance realizado sobre la farmacoterapia de esta enfermedad en mucho tiempo.

Los fármacos recientemente estudiados se comentan a continuación:

4.1. Tratamientos para la fase meningoencefálica

La etapa meningoencefálica de la TA, cuando el parásito invade el sistema nervioso central, es más difícil de tratar que la primera etapa y se requieren fármacos que puedan atravesar la barrera hematoencefálica. Los estudios publicados sobre nuevos fármacos son para la especie *T.b. gambiense*. Existen pocas opciones terapéuticas para el tratamiento de la segunda etapa de la enfermedad, hasta el desarrollo del fexinidazol el tratamiento de primera línea era la combinación nifurtimox-eflornitina.

4.1.1. Fexinidazol

En 1970 se empezó el desarrollo preclínico de un nuevo fármaco, el fexinidazol, considerándolo seguro y eficaz, pero se abandonó debido a la falta de viabilidad comercial y fue archivado por la compañía que lo descubrió (Hoecht AG, ahora Sanofi Aventis)³⁴ hasta más de 20 años después que la iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi) realizó una revisión sistemática y un perfil de más de 700 compuestos nitroheterocíclicos buscando una molécula con actividad antitripanosomal.³⁵ Entre estos se encontraba el fexinidazol, el cual se marcó como un posible candidato clínico.³⁴

El Fexinidazol es un fármaco que pertenece al grupo de los derivados de nitroimidazoles (5-nitroimidazoles), 2-sustituido,^{36,37} y actúa inhibiendo la síntesis de ADN.³⁸ El mecanismo de acción no se conoce del todo, pero por su bajo potencial redox, se sugiere que actúa como aceptor de electrones que perturba la cadena de

transporte de electrones de los parásitos.³⁶ Sin embargo, otros estudios indican que el fexinidazol y sus metabolitos, sulfóxido y sulfona ³⁹ (M1 y M2), pueden actuar a través de bioactivación por la enzima nitroreductasa (NTR) tipo 1 generando aminas reactivas que pueden reaccionar con biomoléculas que son tóxicas y mutagénicas para el parásito.^{36,40} El fexinidazol es metabolizado por múltiples enzimas citocromo P450 y por la flavina monooxigenasa 3 humana (FMO-3), disminuyendo el riesgo de interacciones con otros fármacos por la gran variedad de vías metabólicas por CYP.²³

El fexinidazol es el primer tratamiento completamente oral de un sólo compuesto desarrollado y probado contra la segunda etapa de la TA humana por *T.b. gambiense*, y, según estudios aún no publicados, también para la primera etapa.^{2,38} La toma de fexinidazol es una vez al día durante 10 días, según el peso y la fase del tratamiento (inicial o de mantenimiento). Este nuevo fármaco ha pasado a ser la primera línea de tratamiento en personas con un recuento de glóbulos blancos < 100/ μ L en LCR.⁵

En el estudio de Tarral y colaboradores ²³ se demostró que el fexinidazol presenta una buena tolerabilidad a diferentes dosis, siendo 1800mg/día durante 4 días y 1200 mg/día durante 6 días la dosis mejor tolerada y efectiva. Además, se comprobó la mejor biodisponibilidad del fexinidazol con la ingesta de alimentos, pudiendo triplicar su absorción. En cuanto a los efectos adversos observados el más frecuente fue dolor de cabeza seguido de vómitos y los únicos efectos adversos severos (SAEs) fueron una ansiedad moderada en un paciente y una elevación de las enzimas hepáticas en otro paciente. Además, se vio que el fexinidazol podía provocar una prolongación del intervalo QT.²³

El desarrollo de este fármaco supone un avance importante para todos los países afectados por la TA, sobre todo para aquellas personas que viven en zonas remotas y rurales. Se necesitan menores recursos médicos, reduciendo el volumen de los suministros del tratamiento y el coste, disminuyendo la carga financiera de los programas de control de la TA.²⁴ De manera que, se presenta como un acercamiento a la eliminación de esta enfermedad.^{24,41} Otra ventaja es que de esta manera se evitan las complicaciones asociadas con la administración intravenosa como la hospitalización obligatoria o el riesgo de infección por el catéter o la aguja.²⁰ Por otra parte, es posible evitar las punciones lumbares, único método diagnóstico de la segunda etapa severa de la enfermedad, en aquellos pacientes en los que no existe

sospecha de fase meningoencefálica severa, disminuyendo los costes en material y personal sanitario especializado.⁴²

Sin embargo, puede provocar una falta de adherencia marcada por la aparición de efectos secundarios que favorezcan el incumplimiento por parte del paciente y la necesidad de tomar la medicación con comida conllevando a una pérdida de la efectividad del tratamiento.³⁵ Debido a esto, en lo referente a la hospitalización de los pacientes que tomen fexinidazol, es posible una reducción de esta siempre y cuando se cumplan una serie de criterios indicados en la guía de la OMS. Estos criterios son ausencia de trastornos psiquiátricos, peso corporal ≥ 35 kg, confianza en que el paciente tomará la medicación junto con alimentos y que mostrará adherencia.²⁰ Se están realizando estudios para comprobar si el fexinidazol es también efectivo en la primera etapa de la enfermedad por *T.b. gambiense*, tanto en adultos como en niños.⁴³ Según los resultados de los últimos ensayos clínicos, no publicados pero terminados, el fexinidazol es también efectivo en la primera etapa de la enfermedad por *T.b. gambiense* (con un recuento de glóbulos blancos inferior a 5 por μL de LCR) y la OMS sugiere que el fexinidazol debe emplearse como tratamiento de primera línea, pasando la pentamidina a segunda línea de tratamiento.⁴²

En 2018, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) adoptó una opinión positiva respecto al fexinidazol para el tratamiento de la primera y la segunda etapa de la enfermedad por *T.b. gambiense* en adultos y niños de 6 años o mayores y con un peso superior a 20 kg, debido a que en niños menores de 6 años y personas con un peso inferior a 20 kg no se han realizado ensayos clínicos que demuestren su seguridad y efectividad.³⁸ Esta indicación está basada en los últimos estudios realizados, FEX005 y FEX006, pero aún no están publicados y, por lo tanto, no se han incluido en la revisión.^{43,44} Según los resultados de los estudios comentados anteriormente, aún no publicados, la pauta posológica varía en función del peso. Por ello, se definió que las personas con un peso superior a 35 kg deben tomar 3 comprimidos al día los cuatro primeros días y los otros seis días tomar 2 comprimidos al día. Para las personas con un peso comprendido entre 20 - 35 kg la pauta es 2 comprimidos al día los cuatro primeros días y los otros seis días 1 comprimido al día.²⁰

Se están realizando estudios para comprobar si el fexinidazol es también efectivo en el tratamiento de la TA por *T.b. rhodesiense* pero no se han terminado los ensayos clínicos todavía.^{2,43}

Finalmente, el fexinidazol supone un avance importante para lograr el objetivo de eliminación como problema de salud pública de la tripanosomosis africana (<1 caso / 10000 habitantes al menos el 90% de los focos endémicos), con fecha establecida para 2020, y la interrupción completa de la transmisión en África, prevista para 2030.³⁶ El siguiente paso sería su inclusión en las guías nacionales junto con la implantación de un sistema adecuado de farmacovigilancia en las zonas afectadas.⁴²

4.1.2. Eflornitina

La eflornitina inhibe selectiva e irreversiblemente la enzima ornitina descarboxilasa (ODC) tripanosómica, enzima importante en la síntesis de poliaminas, esenciales para el crecimiento y la multiplicación de las células eucariotas. El *T.b. gambiense* es más sensible a este fármaco, posiblemente por el lento recambio de ODC, que las células humanas. De esta manera podría explicarse la resistencia innata del *T.b. rhodesiense* al fármaco.^{39,45} La dosis empleada de eflornitina en monoterapia es de 400mg/kg en infusión IV de 2 horas cada 6 horas durante dos semanas, es decir, un total de 56 infusiones. Algunos de los efectos adversos son fiebre, hipotensión, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dolor de cabeza, anemia, leucopenia y trombocitopenia.²⁰

A pesar de la menor toxicidad de la eflornitina se siguió empleando melarsoprol en muchos lugares debido a la falta de recursos para la administración de esta.²⁹ Debido a la dificultad en la administración de este último fármaco y la toxicidad del melarsoprol surgió la necesidad de implementar un nuevo tratamiento más fácil de administrar y con una menor toxicidad.³⁰

4.1.3. Nifurtimox

El nifurtimox es un profármaco, activado por una NTR mitocondrial de *T.brucei*. Al activarse, forma un nitrilo reactivo (nitrilo de cadena abierta insaturado) tóxico para los tripanosomas.^{39,46} Pero no se conoce del todo el mecanismo de acción de este fármaco y cómo genera la toxicidad en los tripanosomas.⁴⁵

Inicialmente, se estudió la efectividad de nifurtimox, empleado en el tratamiento de la enfermedad de Chagas y se vio que en monoterapia no presentaba efectividad en la TA pero se empezaron a probar combinaciones junto con otros fármacos.⁴⁷ Además, el uso de una combinación de dos fármacos podría retrasar la aparición de resistencias que se han observado con el melarsoprol ⁴ y que se esperaba que

hubiesen aparecido con la eflornitina en monoterapia de haberla usado durante un período de tiempo mayor.²⁷

Actualmente, la pauta posológica de nifurtimox oral es de 5mg/kg cada 8 horas durante 10 días y la de eflornitina IV es de 200mg/kg cada 12 horas en infusiones de 2 horas durante 7 días.²⁰

4.1.4. Terapia combinada nifurtimox-eflornitina

En el estudio de Priotto y colaboradores³¹, de 2006, se comparó la efectividad y la seguridad de varias combinaciones de fármacos para el tratamiento de la segunda etapa de la enfermedad por *T.b. gambiense*. Se compararon tres grupos (aleatorizados 1:1:1): melarsoprol junto eflornitina (M+E), melarsoprol con nifurtimox (M+N) y nifurtimox junto eflornitina (N+E). La principal limitación del estudio fue un número de participantes insuficiente (53 pacientes), debido a la suspensión del reclutamiento por la alta toxicidad observada en el grupo M+N, ocasionando 4 muertes por encefalopatía reactiva. El nifurtimox junto con eflornitina se presentó más efectivo que la combinación melarsoprol-nifurtimox (94,1-100% vs. 44,4-50%) y más seguro que las combinaciones melarsoprol-nifurtimox y melarsoprol-eflornitina ya que no se produjo ninguna muerte en dicho grupo.³¹ En este estudio, ya se planteó la posibilidad de una reducción de la dosis o la duración del tratamiento con eflornitina cuando se emplea con nifurtimox, permitiendo disminuir los efectos adversos.

Por su seguridad, efectividad y efectos adversos menores, varios estudios apoyan el cambio como tratamiento de primera línea la NECT frente a la eflornitina en monoterapia para el tratamiento de la segunda etapa de la TA por *T.b. gambiense*.^{27,28,29} Se observó a cada paciente hasta los 18 meses después de empezar el tratamiento y la pauta posológica seguida en todos los estudios fue la misma. La efectividad mostrada osciló entre el 91,0-97,9% frente a un 89-94,1% de la eflornitina en monoterapia.^{27,28,29} Tanto en ambiente hospitalario como en condiciones de campo la supervivencia fue elevada en los pacientes que tomaron la NECT, variando entre un 91% y un 98,4%.

En lo referente a la aparición de efectos adversos, fue similar en ambos grupos²⁷ o la NECT mostró menos efectos adversos que la eflornitina en monoterapia.²⁸ Estos fueron en su mayoría vómitos y náuseas en la NECT y los más comunes

diarrea, fiebre, hipertensión y neutropenia en la eflornitina.^{28,29} Los SAEs se dieron con una mayor frecuencia en el grupo eflornitina, siendo los más frecuentes en el grupo NECT la fiebre y las convulsiones.^{28,29}

En el estudio de Schmid y colaboradores,³⁰ se incluyeron mujeres embarazadas, lactantes y niños menores de 12 años y se observó que la NECT presenta una efectividad y seguridad similar en las poblaciones especiales observadas que en adultos. En mujeres embarazadas los vómitos, dolores de cabeza y debilidad se dieron con mayor frecuencia, en las lactantes fue la agitación. En los niños menores de 12 años aparecieron con menor frecuencia trastornos psiquiátricos y dolor de cabeza pero con mayor frecuencia fiebre y reacciones dermatológicas en el lugar de la inyección. Además, las mujeres embarazadas fueron el único grupo que no presentó ningún trastorno psiquiátrico.

Tras la revisión de todos los estudios, se concluye que la administración de eflornitina en monoterapia cada 6 horas por infusión IV muestra una menor efectividad que la administración de eflornitina cada 12 horas por infusión IV si se administra junto con nifurtimox oral. Por ello, la NECT tiene una administración más fácil, corta, segura y barata en comparación a la eflornitina en monoterapia.^{27,48}

La NECT fue incluida en la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud en 2009. Sin embargo, su distribución y adquisición en las zonas rurales es complicada, debe estudiarse mejor la seguridad en la administración en dichos entornos, se requiere personal sanitario muy cualificado y deben superarse las barreras financieras y logísticas.³⁰

A pesar de las ventajas mostradas frente al tratamiento empleado en años anteriores la NECT no es el tratamiento ideal. Por ello, la búsqueda de nuevos fármacos sigue y, entre otras ventajas, se busca que el nuevo fármaco sea oral, evitando los riesgos y desventajas que conlleva la inyección IV o IM, que sea eficaz frente a las dos etapas de la enfermedad por *T. b. gambiense*, eficaz tanto en la enfermedad por *T. b. gambiense* como por *T. b. rhodesiense*, con una toxicidad muy baja, fácilmente implementables, tratamiento de corta duración y asequible.⁴⁸

4.1.5. Fexinidazol con el tratamiento combinado nifurtimox-eflornitina (NECT).

Se observó una menor efectividad del fexinidazol en comparación con la NECT, 91,2% frente a 97,6% pero se consideró que la diferencia entre ambos grupos era aceptable.²⁴ Debido a los beneficios del tratamiento oral con fexinidazol y la poca

diferencia respecto a la efectividad en ambos tratamientos, el estudio confirma el interés terapéutico del fexinidazol en la segunda etapa de la TA por *T. b. gambiense*, con una seguridad similar a la NECT.²⁴

En ambos grupos la aparición de efectos adversos fue similar, en el grupo fexinidazol se dieron en un 81% y en el de NECT un 79%. Los efectos adversos más comunes en el grupo fexinidazol fueron dolor de cabeza (35%), vómitos (28%), insomnio (28%), náuseas (26%), debilidad (23%), temblores (22%), mareos (19%). Exceptuando los vómitos, el resto de efectos adversos comentados, de una intensidad leve-moderada, se dieron en un mayor porcentaje de pacientes que tomaron fexinidazol. Respecto SAEs, el porcentaje fue similar en los dos grupos. Se observaron tres SAEs en los pacientes que tomaron fexinidazol, siendo la hiponatremia, psicosis aguda y cambios de personalidad. Además, se mostró que en un 8% de los pacientes con fexinidazol se produjo una prolongación del intervalo QT, coincidiendo con el estudio realizado en voluntarios sanos.

En cuanto a las limitaciones de este último estudio, se trata de un estudio abierto y, con bajo número de participantes, debido al número decreciente de casos de TA es difícil reclutar a un número elevado de pacientes con el consiguiente bajo poder estadístico.

La EMA realizó un análisis de los pacientes que se curaron en el estudio y se obtuvo que esta disminución de la efectividad se vio principalmente en pacientes con una enfermedad en la etapa meningoencefálica severa, definida por una cantidad de glóbulos blancos mayor a 100 por cada μL de LCR. En estos pacientes el fexinidazol mostró una efectividad del 86,9% frente al 98,7% en la NECT. En los pacientes en fase meningoencefálica severa el éxito del tratamiento con fexinidazol fue del 98,0% y el de la NECT fue del 95,9%.^{36,42} Debido a esto la NECT sigue siendo el tratamiento de primera línea para la segunda etapa de la TA por *T.b. gambiense* cuando es severa.²⁰ Por lo tanto, no se puede evitar realizar las pruebas de LCR mediante punción lumbar en todos los casos, puesto que el fexinidazol sólo debe emplearse en pacientes severos si no es posible emplear otro tratamiento.^{41,42}

4.1.6. Otros fármacos

Actualmente, se están estudiando otros fármacos, tanto para la primera como la segunda etapa de la enfermedad por *T.b. gambiense*, el acoziborol, un compuesto oxaborol, del cual se está realizando un ensayo clínico en fase II/III.²

4.2. Tratamiento para la fase hemolinfática

Debido a la distribución de la enfermedad, principalmente en zonas rurales y remotas del África subsahariana, se requieren nuevos fármacos efectivos y seguros, con gran disponibilidad, de fácil administración y seguimiento, también para la primera etapa de la enfermedad por *T. b. gambiense*.

Sólo dos fármacos están aprobados para su uso en la primera etapa de la enfermedad, desde 1940, la pentamidina (*T.b. gambiense*) y, desde 1922, la suramina (*T.b. rhodesiense*).⁴⁹ La suramina presenta una serie de desventajas frente a la pentamidina puesto que la suramina provoca efectos adversos en el tracto urinario y reacciones alérgicas²⁰ y ambas comparten desventajas en lo referente a la difícil administración. Estas características de los fármacos empleados hasta el momento realzan la necesidad de desarrollar un nuevo fármaco para el tratamiento de la fase hemolinfática.

El fármaco, incluido en la revisión, para el tratamiento de la primera etapa, fase hemolinfática, de la enfermedad es la pafuramidina.

4.2.1. Pafuramidina

La pafuramidina es el primer fármaco oral desarrollado en fase III para el tratamiento de la fase hemolinfática de la TA por *T.b. gambiense*⁵⁰ y se presentaba como una mejora respecto a los tratamientos anteriores en lo referente a la facilidad en la administración, en la adquisición y en su distribución, pudiendo estar disponible y administrarse en zonas rurales.

La pafuramidina es un profármaco de la furamidina, una diamidina, con una conversión catalizada por el citocromo P450 y el citocromo b5/NADH-citocromo b5 reductasa en el hígado.⁵⁰ Concretamente, se ha visto que es metabolizado por el CYP4F mayormente.^{51,52} Se ha visto que las diamidinas poseen una gran actividad antiparasitaria pero al formularlas oralmente su efectividad es pobre. Así, a partir de la furamidina se originó la pafuramidina, la cual mostró efectividad.⁵² Se ha propuesto que interfiere en la síntesis de ADN pero se desconoce su mecanismo de acción.⁵³

En un estudio en fase II realizado por Burri y colaboradores,²⁵ se vió que, con una duración de 10 días de tratamiento, la pafuramidina mostraba una efectividad comparable a la pentamidina (93% frente a 100%, a los 3 meses).²⁵ Respecto a los efectos adversos, fueron más frecuentes con la pentamidina (93%) que con la

pafuramidina (57%), siendo dolor de cabeza y pirexia los de mayor frecuencia.²⁵ Los resultados obtenidos apoyaban la necesidad de seguir el desarrollo de este fármaco y realizar un estudio de fase III.

En el estudio en fase III,²⁶ se concluyó que la pafuramidina tenía una mayor seguridad y una efectividad comparable con la pentamidina. A los 24 meses la efectividad de la pafuramidina había sido del 84% frente al 89% de la pentamidina. Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor en la zona de inyección, pirexia, hipoglucemia e hipotensión. En lo referente a los SAEs, tuvieron una mayor aparición en el grupo pentamidina que en el grupo pafuramidina (17,5% frente a 14%).²⁶

En 2008 se detuvo el desarrollo de la pafuramidina, provocando que el estudio en fase III se parase en 2009,²⁵ aún obteniendo resultados favorecedores. Esto se debió a que mientras se estaba realizando el estudio en fase III en Angola también se estaba llevando a cabo otro estudio en fase I en Sudáfrica para confirmar la seguridad.⁵⁴ Al realizar este estudio en fase I se observó que la pafuramidina provocaba hepatotoxicidad y, a las 8 semanas después del tratamiento, nefrotoxicidad.⁵⁴ Comparando los hallazgos con el estudio de fase III,²⁵ se observó que en el estudio en fase I tres pacientes habían desarrollado glomerulonefritis o nefropatía después del tratamiento con pafuramidina y en el estudio en fase III dos pacientes desarrollaron glomerulonefritis. En este momento, se consideró que estos dos últimos casos sí estaban relacionados con el fármaco.⁵⁴

Después del fracaso de la pafuramidina, pero en vista de la alta efectividad que poseía, se siguen investigando otras diaminas.

4.3. Avances terapéuticos en la tripanosomosis africana por *T.b. rhodesiense*

Respecto a los avances en la terapéutica de la enfermedad por *T.b. rhodesiense*, no se han desarrollado nuevos fármacos. Sin embargo, la única novedad es el empleo de una pauta posológica de melarsoprol reducida, siendo el único avance en los últimos 60 años.⁵⁴

4.3.1. Melarsoprol

Melarsoprol, empleado desde 1949 para el tratamiento de la segunda etapa de la TA por *T.b. gambiense* y *T.b. rhodesiense*, es un compuesto arsénico con un

mecanismo de acción desconocido a día de hoy, pero se sugiere que interviene en la glicólisis y el metabolismo redox de los tripanosomas. El principal efecto adverso severo es la encefalopatía reactiva que afecta a un 5-18% de los pacientes, ocasionando la muerte de la mitad de ellos.^{20,49} Debido a este efecto adverso severo es necesario el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la segunda etapa de la TA.

El régimen reducido a 10 días ya fue probado en anteriores estudios para la segunda etapa de la enfermedad por *T.b. gambiense* y se empezó a recomendar desde 2003.³² Debido a las diferencias entre las dos formas de TA no fue posible emplear esta nueva pauta posológica en la enfermedad por *T.b. rhodesiense* sin probarlo en un ensayo clínico.

En el estudio de Kuepfer y colaboradores,³² se observó que la pauta posológica reducida de melarsoprol presenta una efectividad alta, un 95,9% al año. Sin embargo, en este estudio no se compara con otra pauta y no existe evidencia sobre su uso respecto a la efectividad. Respecto a la seguridad, la aparición de encefalopatía reactiva fue del 11,2% y de muertes un 8,4%. Estos resultados son comparables con los observados en otros regímenes de melarsoprol, mostrando una frecuencia de aparición de SAEs no superior.³² Por otra parte, el pretratamiento con suramina demostró no ser efectivo para disminuir los efectos adversos del melarsoprol. Los pacientes que tomaron melarsoprol con suramina mostraron una mayor aparición de encefalopatía reactiva (13,3% frente a 10%) y una mayor frecuencia de efectos adversos (63,3% frente 23,3%).³² Se vio que la administración de prednisolona podría disminuir la incidencia del síndrome encefalítico pero en el estudio se ha empleado una dosis baja y se necesitaría realizar otros estudios usando dosis mayores.³²

La principal limitación del estudio fue el bajo número de participantes debido a los pocos casos de TA por *T.b. rhodesiense*.

Los regímenes de melarsoprol han ido reduciendo su complejidad y duración, hasta su simplificación a una duración de 10 días.² Esta reducción permite disminuir los costes y el tiempo de hospitalización. Con esta nueva pauta posológica la adherencia al tratamiento puede aumentar y, a su vez, disminuir el número de abandonos por los altos costes del tratamiento y hospitalización. Aún así, las posibles resistencias al tratamiento con melarsoprol⁵⁵ y su toxicidad acentúan la necesidad de desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de la segunda etapa de la enfermedad por *T.b. rhodesiense*.

5. CONCLUSIONES.

Tras la realización de esta revisión bibliográfica se han podido establecer, de acuerdo con los objetivos fijados, las siguientes conclusiones:

1. La búsqueda de nuevas terapéuticas para la tripanosomosis africana está encaminada al desarrollo de fármacos orales y la disminución de costes, tanto para el sistema de salud como para los pacientes.
2. El fexinidazol es el primer tratamiento completamente oral y el tratamiento de elección en la fase hemolinfática y meningoencefálica de la enfermedad por *T.b. gambiense* en pacientes con un peso mínimo de 20 Kg y una edad igual o superior a los 6 años.
3. La NECT será el tratamiento a administrar en pacientes en la fase meningoencefálica severa de la enfermedad por *T.b. gambiense*, no pudiendo evitar la realización de la prueba mediante punción lumbar por ahora.
4. Respecto al tratamiento de la TA por *T.b. rhodesiense*, el único avance es el cambio en la posología del melarsoprol. Debido a su gran toxicidad se requiere el desarrollo de nuevos fármacos para esta enfermedad.
5. Nuevos fármacos, como la pafuramidina, frente a la TA entran en fase clínica pero existe una baja probabilidad de éxito. Sin embargo, sirven como precedente para la búsqueda de nuevos compuestos.
6. En general, el grado de evidencia de los estudios realizados hasta el momento es bajo debido al insuficiente número de participantes.
7. El desarrollo de nuevos tratamientos siguiendo las pautas comentadas se presenta como un acercamiento al objetivo de eliminación de la tripanosomosis africana como problema de salud pública y a su erradicación futura.

6. REFERENCIAS.

1. Cayla M, Rojas F, Silvester E, Venter F, Matthews KR. African trypanosomes. *Parasit Vectors*. 2019; 12: 190.
2. Bottieau, E., & Clerinx, J. Human African Trypanosomiasis: Progress and Stagnation. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Mar; 33(1): 61-77.
3. MDS Manuales [sede Web]. USA: MSD [revisada feb 2017; acceso 7 nov 2019]. De: Pearson R. Tripanosomiasis africana. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/protozoos-extraintestinales/tripanosomiasis-africana>
4. Büscher, P, Cecchi, G, Jamonneau, V, Priotto, G. Human African trypanosomiasis. *Lancet*. 2017; 390(10110): 2397–2409.
5. Organización Mundial de la Salud (OMS) [sede Web]. OMS; 2019. [acceso 7 nov 2019]. La tripanosomiasis africana: enfermedad del sueño [aprox 7 pantallas]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-\(sleeping-sickness\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness))
6. Jelk J, Balmer V, Stibal D, Giannini F, Süß-Fink G, Bütikofer P et al. Anti-parasitic dinuclear thiolato-bridged arene ruthenium complexes alter the mitochondrial ultrastructure and membrane potential in *Trypanosoma brucei* bloodstream forms. *Exp Parasitol*. 2019; 205: 107753.
7. López-Vélez R, Martín-Echavarría E, Pérez-Molina JA. Guía enfermedades infecciosas importadas. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2008. NIPO en línea: 351-08-057-X.
8. Brun R, Blum J, Chappuis F, Burri C. Human African trypanosomiasis. *Lancet*. 2010; 9;375(9709): 148-59.
9. Krafur ES, Maudlin I. Tsetse fly evolution, genetics and the trypanosomiasis - A review. *Infection, Infect Genet Evol*. 2018; 64: 185-206.
10. Matetovici I, De Vooght L, Van Den Abbeele J. Innate immunity in the tsetse fly (*Glossina*), vector of African trypanosomes. *Dev Comp Immunol*. 2019 Sep; 98: 181-188.
11. Cañavate C, Cuadros J, Martínez-Ruiz R, Martín-Rabadán P. El laboratorio de microbiología ante las enfermedades parasitarias importadas. España: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2009. ISBN: 978-84-613-8234-7

12. Hedley L, Fink D, Sparkes D, Chiodini PL. African sleeping sickness. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2016; 77(10): C157-C160.
13. Franco JR, Simarro PP, Diarra A, Jannin JG. Epidemiology of human African trypanosomiasis. *Clin Epidemiol*. 2014; 6;6: 257-75.
14. Kennedy PGE, Rodgers J. Clinical and Neuropathogenetic Aspects of Human African Trypanosomiasis. *Front Immunol*. 2019; 25;10: 39.
15. Maxfield L, Bermudez R. Trypanosomiasis (Trypanosomiasis). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
16. Paul M, Stefaniak J, Smuszkiewicz P, Van-Esbroeck M, Geysen D, Clerinx J. Outcome of acute East African trypanosomiasis in a Polish traveller treated with pentamidine. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 111.
17. Martín-Rabadán P, Martínez-Ruiz R, Cuadros J, Cañavate C. El laboratorio de microbiología ante las enfermedades parasitarias importadas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(10): 719-25.
18. Mulenga P, Chenge F, Boelaert M, Mukalay A, Lutumba P, Lumbala C et al. Integration of Human African Trypanosomiasis Control Activities into Primary Healthcare Services: A Scoping Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2019; 101(5): 1114-1125.
19. Kennedy PGE. Update on human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *J Neurol*. 2019; 266(9): 2334-2337.
20. Organización Mundial de la Salud (OMS). WHO interim guidelines for the treatment of gambiense human African tripanosomiasis. Geneva: OMS; 2019. ISBN-13: 978-92-4-155056-7
21. Barrett MP. The elimination of human African trypanosomiasis is in sight: Report from the third WHO stakeholders meeting on elimination of gambiense human African tripanosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(12): e0006925.
22. Wamwiri FN, Changasi RE. Tsetse Flies (*Glossina*) as Vectors of Human African Trypanosomiasis: A Review. *Biomed Res Int*. 2016; 2016; 6201350.
23. Tarral A, Blesson S, Mordt OV, Torreele E, Sassella D, Bray MA et al. Determination of an optimal dosing regimen for fexinidazole, a novel oral drug for the treatment of human African trypanosomiasis: first-in-human studies. *Clin Pharmacokinet*. 2014; 53(6): 565-80.
24. Mesu VKBK, Kalonji WM, Bardonneau C, Mordt OV, Blesson S, Simon F et al. Oral fexinidazole for late-stage African *Trypanosoma brucei* gambiense

- trypanosomiasis: a pivotal multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018; 391(10116): 144-154.
25. Burri C, Yeramian PD, Allen JL, Merolle A, Serge KK, Mpanya A et al. Efficacy, Safety, and Dose of Pafuramidine, a New Oral Drug for Treatment of First Stage Sleeping Sickness, in a Phase 2a Clinical Study and Phase 2b Randomized Clinical Studies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10(2): e0004362.
 26. Pohlig G, Bernhard SC, Blum J, Burri C, Mpanya A, Lubaki JP et al. Efficacy and Safety of Pafuramidine versus Pentamidine Maleate for Treatment of First Stage Sleeping Sickness in a Randomized, Comparator-Controlled, International Phase 3 Clinical Trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10(2): e0004363.
 27. Kansiime F, Adibaku S, Wamboga C, Idi F, Kato CD, Yamuah L et al. A multicentre, randomised, non-inferiority clinical trial comparing a nifurtimox-eflornithine combination to standard eflornithine monotherapy for late stage *Trypanosoma brucei gambiense* human African trypanosomiasis in Uganda. *Parasit Vectors*. 2018; 11(1): 105.
 28. Priotto G, Kasparian S, Mutombo W, Ngouama D, Ghorashian S, Arnold U et al. Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: a multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial. *Lancet*. 2009; 374(9683): 56-64.
 29. Priotto G, Kasparian S, Ngouama D, Ghorashian S, Arnold U, Ghabri S et al. Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: a randomized clinical trial in Congo. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(11): 1435-42.
 30. Schmid C, Kuemmerle A, Blum J, Ghabri S, Kande V, Mutombo W et al. In-hospital safety in field conditions of nifurtimox eflornithine combination therapy (NECT) for *T. b. gambiense* sleeping sickness. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(11): e1920.
 31. Priotto G, Fogg C, Balasegaram M, Erphas O, Louga A, Checchi F, Ghabri S et al. Three drug combinations for late-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: a randomized clinical trial in Uganda. *PLoS Clin Trials*. 2006; 1(8): e39.

32. Kuepfer I, Schmid C, Allan M, Edielu A, Haary EP, Kakembo A et al. Safety and efficacy of the 10-day melarsoprol schedule for the treatment of second stage Rhodesiense sleeping sickness. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(8): e1695.
33. Kaiser M, Bray MA, Cal M, Trunz BB, Torreele E, Brun R. Antitrypanosomal Activity of Fexinidazole, a New Oral Nitroimidazole Drug Candidate for Treatment of Sleeping Sickness. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(12): 5602–5608.
34. Pollastri MP. Fexinidazole: A New Drug for African Sleeping Sickness on the Horizon. *Trends Parasitol*. 2018; 34(3): 178-179.
35. Chappuis F. Oral fexinidazole for human African trypanosomiasis. *Lancet*. 2018; 391(10116): 100-102.
36. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assesment Report: Fexinidazole Winthrop. Londres, UK: Agencia Europea del Medicamento (EMA); 2018. Procedimiento No. EMEA/H/W/002320/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-outside-eu/fexinidazole-winthrop-assessment-report_en-0.pdf
37. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Fexinidazole Winthrop (fexinidazole): An overview of Fexinidazole Winthrop and why it received a positive opinion. EMA: 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-outside-eu/fexinidazole-winthrop-summary-public_en.pdf
38. Deeks ED. Fexinidazole: First Global Approval. *Drugs*. 2019; 79(2): 215-20.
39. Eperon G, Balasegaram M, Potet J, Mowbray C, Valverde O, Chappuis F. Treatment options for second-stage gambiense human African trypanosomiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12(11): 1407-17.
40. Tweats D, Bourdin Trunz B, Torreele E. Genotoxicity profile of fexinidazole--a drug candidate in clinical development for human African trypanomiasis (sleeping sickness). *Mutagenesis*. 2012; 27(5): 523-32.
41. Pelfrene E, Harvey-Allchurch M, Ntamabyaliro N, Nambasa V, Ventura FV, Nagercoil N et al. The European Medicines Agency's scientific opinion on oral fexinidazole for human African trypanosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; 13(6): e0007381.
42. 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.* 2019; pii:S1473-3099(19)30612-7.
43. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/>
 44. Organización Mundial de la Salud (OMS). Application for inclusion in WHO Model List of Essential Medicines - fexinidazol. 22nd Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines: 2018.
 45. Thomas JA, Baker N, Hutchinson S, Dominicus C, Trenaman A, Glover L. Insights into antitrypanosomal drug mode-of-action from cytology-based profiling. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12(11): e0006980.
 46. Wyllie S, Foth BJ, Kelner A, Sokolova AY, Berriman M, Fairlamb AH. Nitroheterocyclic drug resistance mechanisms in *Trypanosoma brucei*. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71(3): 625–634.
 47. Checchi F, Piola P, Ayikoru H, Thomas F, Legros D, Priotto G. Nifurtimox plus Eflornithine for late-stage sleeping sickness in Uganda: a case series. *PLoS Negl Trop Dis.* 2007;1(2): e64.
 48. Yun O, Priotto G, Tong J, Flevaud L, Chappuis F. NECT Is Next: Implementing the New Drug Combination Therapy for *Trypanosoma brucei gambiense* Sleeping Sickness. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010; 4(5): e720.
 49. Babokhov P, Sanyaolu AO, Oyibo WA, Fagbenro-Beyioku AF, Iriemenam NC. A current analysis of chemotherapy strategies for the treatment of human African trypanosomiasis. *Pathog Glob Health.* 2013; 107(5): 242-52.
 50. Thuita JK, Wang MZ, Kagira JM, Denton CL, Paine MF, Mdachi RE et al. Pharmacology of DB844, an Orally Active aza Analogue of Pafuramidine, in a Monkey Model of Second Stage Human African Trypanosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(7): e1734.
 51. Michaels S, Wang MZ. The Revised Human Liver Cytochrome P450 “Pie”: Absolute Protein Quantification of CYP4F and CYP3A Enzymes Using Targeted Quantitative Proteomics. *Drug Metab Dispos.* 2014; 42(8): 1241–1251.
 52. Wang MZ, Saulter JY, Usuki E, Cheung Y, Hall M, Bridges AS. CYP4F Enzymes Are the Major Enzymes in Human Liver Microsomes That Catalyze the O-Demethylation of the Antiparasitic Prodrug DB289 [2,5-Bis(4-

- amidinophenyl)furan-bis-O-methylamidoxime]. *Drug Metab Dispos.* 2006; 34(12): 1985–1994.
53. Mdachi RE, Thuita JK, Kagira JM, Ngotho JM, Murilla GA, Ndung'u JM et al. Efficacy of the novel diamidine compound 2,5-Bis(4-amidinophenyl)-furan-bis-O-Methylamidoxime (Pafuramidine, DB289) against *Trypanosoma brucei rhodesiense* infection in vervet monkeys after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(3): 953-7.
54. Burri C, Chappuis F, Brun R. Human African Trypanosomiasis. En: Farrar J, Hotez P, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, White N, editores. *Manson's Tropical Infectious Diseases.* 23^a edición. London, UK: Elsevier; 2014, p. 606-21
55. Kibona SN, Matemba L, Kaboya JS, Lubega GW. Drug-resistance of *Trypanosoma b. rhodesiense* isolates from Tanzania. *Trop Med Int Health.* 2006; 11(2): 144-55.