



# XV Jornada sobre la enfermedad de Chagas

Avances en el tratamiento antiparasitario y la atención en pacientes con enfermedad de Chagas

14 de marzo de 2019 · Barcelona

**ISGlobal** Barcelona  
Institute for  
Global Health

Más información en  
[www.isglobal.org/education](http://www.isglobal.org/education)

Con el patrocinio de



Mundo Sano



Biokit

**DNDi**  
Drugs for Neglected Diseases initiative



En colaboración con



aecid



AIRFARM GROUP  
Extending your Business



camfic  
societat catalana de  
medicina familiar i  
comunitària



NHEPACHA  
Red Iberoamericana

CLÍNIC  
BARCELONA  
Hospital Universitari



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut



COALICIÓN  
CHAGAS



Institut Català  
de la Salut



semtsi  
SOCIETAT ESPANOLA DE MEDICINA TROPICAL Y SALUD INTERNACIONAL



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

---

# Índice

<b>Programa</b> .....	4
<b>Drug development for chronic Chagas disease</b>	
<i>Ponencia</i> .....	5
<b>Benznidazole treatment is associated with <i>Trypanosoma cruzi</i> blood PCR negativity and less cardiac lesions in Chagas disease: NIH SaMitrop Study</b>	
<i>Ponencia</i> .....	7
<b>Resultados de un estudio en el Gran Chaco Boliviano sobre nuevas estrategias diagnósticas para pacientes con Chagas crónico</b>	
<i>Ponencia</i> .....	9
<b>Caracterización molecular de poblaciones naturales de <i>Trypanosoma cruzi</i> en brotes de enfermedad de Chagas oral en Venezuela seguidos luego del tratamiento con fármacos tripanocidas</b>	
<i>Comunicación oral</i> .....	11
<b>LAMP y enfermedad de Chagas: detección de ADN de <i>Trypanosoma cruzi</i> y monitoreo de tratamiento en brote por transmisión oral y en casos de reactivación por inmunodeficiencia</b>	
<i>Comunicación oral</i> .....	13
<b>Chagas disease in a non-endemic country: clinical and pathological features</b>	
<i>Comunicación oral</i> .....	15
<b>Stigma, participation restriction and mental distress in patients affected by Leprosy, cutaneous Leishmaniasis and Chagas disease in co-endemic departments of eastern Colombia</b>	
<i>Comunicación oral</i> .....	18
<b>Evaluación del impacto terapéutico del benznidazol en pacientes con enfermedad crónica de Chagas sin aparente sintomatología</b>	
<i>Comunicación oral</i> .....	20
<b>Evaluación de la correspondencia entre las manifestaciones clínicas y la persistencia del <i>Trypanosoma cruzi</i> en pacientes con infección chagásica crónica: importancia del tratamiento</b>	
<i>Póster</i> .....	22
<b>Mirando nuevas estrategias de cribado comunitario para la detección de la infección por <i>T. cruzi</i> en Madrid</b>	
<i>Póster</i> .....	24
<b>Nuevas herramientas para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en población pediátrica</b>	
<i>Póster</i> .....	26
<b>Evolución cardiologica a largo plazo de un grupo de pacientes con enfermedad de chagas tratados con benznidazol</b>	
<i>Póster</i> .....	27

---

# Índice

<b>Expresión de receptores inhibidores y capacidad funcional de las células T como factores de riesgo de transmisión congénita de <i>Trypanosoma cruzi</i></b>	
<i>Póster</i> .....	<b>29</b>
<b>Fortalecimiento del sistema de salud para el diagnóstico de enfermedades desatendidas, en especial Chagas, para contribuir a la definición e implementación de un modelo de manejo integral de pacientes en Cochabamba (Bolivia)</b>	
<i>Póster</i> .....	<b>31</b>
<b>Tolerance to benznidazole and nifurtimox in adult patients with Chagas disease: A retrospective study</b>	
<i>Póster</i> .....	<b>33</b>

# XV Jornada sobre la enfermedad de Chagas

## Programa

- 8.00 - 8.45 Recepción y entrega de documentación**
- 8.45 - 9.00 Inauguración**  
*Pere Albajar, OMS*  
*Joaquim Gascon, ISGlobal*
- 9.00 - 9.40 Drug development for chronic Chagas disease**  
*Ana Rodríguez, New York University, EEUU*
- 9.40 - 10.20 Resultados del estudio BENDITA (Estudio Fase II con distintos esquemas terapéuticos de Benznidazol solo o combinado con pro-ravuconazol)**  
*Bethania Blum, Drugs for Neglected Disease Initiative (DNDi), Rio de Janeiro, Brasil*
- 10.20 - 10.50 Pausa Café**
- 10.50 - 10.55 Nuevas herramientas para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en población pediátrica.**  
*Marcelo Abril, Fundación Mundo Sano, Argentina.*
- 10.55 - 11.30 Comunicaciones orales**
- 11.30 - 12.10 Resultados NIH SaMi-Trop Cohort Study: Efectos beneficiosos del Benznidazol en pacientes crónicos con enfermedad de Chagas**  
*Esther C. Sabino, Universidad de Sao Paulo, Brazil*
- 12.10 - 12.50 Estudio CHICO: eficacia y seguridad de una nueva formulación de nifurtimox para la enfermedad de Chagas aguda y crónica**  
*Jaime Alcheh, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Argentina*
- 12.50 - 13.30 Resultados del primer ensayo clínico con Fexinidazol en pacientes con Chagas**  
*Isabela Ribeiro, DNDi, Rio de Janeiro, Brasil*
- 14.00 - 15.00 Pausa Comida**
- 15.00 - 15.15 Presentaciones Posters**
- 15.15 - 16.00 Resultados de un estudio en el Gran Chaco Boliviano sobre nuevas estrategias diagnósticas para pacientes con Chagas**  
*Lizeth Rojas, Fundación CEADES, Bolivia*
- 16.00 - 17.30 Grupos de Trabajo: Atención Primaria y Chagas**  
**Grupo 1: Avances en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas.**  
*Moderadores:*  
*Alejandro Schijman, INGEBI-CONICET, Argentina*  
*Montserrat Gállego, UB, Barcelona*  
**Grupo 2: Asistencia Integral en enfermedad de Chagas**  
*Moderadores:*  
*Júlia García y Carme Saperas, Comissió de Cooperació i Salut Internacional (Cocoopsi) de la CAMFiC*  
*Jordi Gómez, HUVH, Barcelona*  
*Eva Muñoz, ISGlobal, Barcelona*
- 17.30 - 18.00 La enfermedad de Chagas en la agenda post-2020. Nuevas estrategias e instrumentos en un nuevo contexto lógico de los ODS.**  
*Pere Albajar, OMS, Suiza*
- 18.00 - 18.15 Clausura**  
*Elvira I. Hernández, Representante Presidencia FINDECHAGAS*

## Organización

**Comité científico:** Tania Araujo, Lourdes Ortiz, M<sup>a</sup> Jesús Pinazo, Janine Ramsey, Alejandro Schijman, Sergio Sosa-Estani, Faustino Torrico.

**Comité organizador:** Julio Alonso-Padilla, Ivette Fernández, Montserrat Gállego, Joaquim Gascon, Jordi Gómez, Irene Losada, Carme Roca, Leonardo de la Torre, M<sup>a</sup> Jesús Pinazo, Ethel Sequeira.

## Detalles prácticos

**Fecha:** 14 de marzo de 2019

**Lugar:** Sala Paranimf, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona (Casanova, 143).

**Idioma:** Español e inglés (sin servicio de traducción simultánea).

**Precio:** General: 100€. Estudiantes: 70€ (se requerirá documentación que lo justifique). Incluye la comida.

**Más información:** tallerchagas@isglobal.org

## Comunicaciones orales

Para la presentación de las comunicaciones orales, enviar un *abstract*, siguiendo las normas que se publican en el anexo, a [tallerchagas@isglobal.org](mailto:tallerchagas@isglobal.org)

Es obligatoria la inscripción al taller de al menos uno de los autores. **La fecha límite de envío es el 31/01/2019.**

## Inscripción

Se recomienda la inscripción on-line a través de la web [www.isglobal.org/es/chagas/inscripciones](http://www.isglobal.org/es/chagas/inscripciones)

Inscribirse *in situ*, el mismo día del taller, tiene un coste de 130 EUR (tarifa única ordinaria y estudiantes).

## Actividad con reconocimiento de interés sanitario

Acreditada por el Consejo Catalán de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias - Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud" (09/023878-MD) con 0,9 créditos.



## Drug development for chronic Chagas disease

Ana Rodriguez (1) Julio Alonso-Padilla (1), Do-Hee Park (1), Julian Sherman (1),  
GSK Team (2)

(1) New York University School of Medicine

(2) Kinetoplastid Discovery Performance Unit, GlaxoSmithKline, Tres Cantos, Spain.

### Corresponding author

Ana Rodriguez, New York University School of Medicine, Dept. of Microbiology  
430 East 29<sup>th</sup> Street, Alexandria Center West Tower room 511, New York, NY 10016, EEUU  
Phone: (646) 5016997 Email: ana.rodriguez@nyumc.org

### Keywords

as disease, drug development, chronic stage, *Trypanosoma cruzi*  
Enfermedad de Chagas, desarrollo de fármacos, fase crónica de infección, *Trypanosoma cruzi*

---

## Introduction

Chagas disease is caused by infection with the parasite *Trypanosoma cruzi* and it affects an estimated 8 million people worldwide. Most patients acquire this infection in Latin America, where the insect vector for *T. cruzi* is endemic, and typically progress to a chronic infection because the initial acute phase of the disease is not adequately treated. Chronic infection is characterized by the persistence of low numbers of parasites that can eventually lead to severe symptoms and death. The currently available drugs for treating Chagas disease present low efficacy and high toxicity, specially for the treatment of chronic patients, where long treatment regimens are required. Therefore, the development of effective, low-toxic drugs that completely clear the parasite in the chronic stage of disease is a pressing need for this disease.

## Methods

In collaboration with GlaxoSmithKline through an OpenLab grant, we performed a high throughput screening (HTS) of 1.8 million compounds to identify active molecules that would inhibit *T. cruzi* infection of mammalian cells *in vitro*. Compounds were selected for activity against *T. cruzi* and pharmacological criteria, including bioavailability and low toxicity. Selected lead compounds were tested in a mouse model of chronic bioluminescent *T. cruzi* infection.

### Results

HTS-selected compounds that presented high efficacy against *T. cruzi* infection and low toxicity *in vitro* were further selected for testing in acute and chronic phase mice infections. Iterative rounds of guided chemical modifications in the selected chemical structures resulted in several advanced lead molecules from a preferred chemical family that presented high efficacy and good tolerability in a mouse model of chronic Chagas. Despite very high efficacy, none of the selected compounds was able to achieve sterile clearance of *T. cruzi* in all mice in the chronic model of infection. However, short treatment courses of a combination of low-dose benznidazole and selected compounds achieved sterile clearance in all tested mice.

### Conclusions

HTS screening for *T. cruzi* infection *in vitro* selected a large number of chemical structures with activity against this parasite. Development of one of the chemical families resulted in highly effective and low toxic compounds in the mouse chronic model for Chagas, but no compound was able to consistently clear all parasites from mice. Combination therapies of these compounds and low doses of benznidazole allow for significant reductions in the toxicity and length of treatments, achieving sterile clearance of parasites in chronically infected mice.

### Reference

Peña I, Manzano MP, Cantizani J, Kessler A, Alonso-Padilla J, Bardera AI, Alvarez E, Colmenarejo G, Cotillo I, Roquero I, de Dios-Anton F, Barroso V, **Rodriguez A**, Gray DW, Navarro M, Kumar V, Sherstnev A, Drewry D, Brown JR, Fiandor JM & Martin JJ. (2015). New Compound Sets Identified from High Throughput Phenotypic Screening against Three Kinetoplastid Parasites: An Open Resource. **Scientific Reports** 5:8771

## **Benznidazole treatment is associated with *Trypanosoma cruzi* blood PCR negativity and less cardiac lesions in Chagas disease: NIH SaMitrop Study**

**Clareci Cardoso (1), Antonio Ribeiro (2), Claudia Oliveira (1), Lea. Oliveira (3), Ariela Ferreira (4), Ana Luiza. Bierrenbach (3), Jose Luis Silva (5), Enrico A. Colosimo (2), Tzong H Lee (6), Marcio Oikawa (7), Michael Busch (6), Arthur Reingold (8) Ester C Sabino (2)**

(1) Federal University of São João del-Rei, Public Health, Divinópolis, Brazil

(2) Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

(3) University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

(4) State University of Montes Claros, Montes Claros, Brazil

(5) Federal University of Santa Maria, Santa Maria, Brazil

(6) Blood Systems Research Institute, San Francisco, CA

(7) Federal University of ABC, Sao Bernardo, Brazil

(8) Department of Epidemiology, University of California, Berkeley, CA, USA

---

### **Introduction/AIM**

Chagas Disease (ChD) caused by *Trypanosoma cruzi* remains as an important cause of cardiomyopathy in Latin America. Although the persistence of tissue parasitism seems to play a role in the pathogenesis of the disease, the efficacy of anti-parasite treatment with Benznidazole (BZN) in the chronic phase remains unclear. The purpose was to evaluate if previous treatment with BZN is associated with less advanced cardiac disease and lower parasitemia positivity in patients with chronic ChD.

### **Methods**

The study was conducted using baseline data of the NIH-sponsored SaMi-Trop cohort, established in a highly endemic region of Brazil in which the vectorial transmission has been interrupted. Patients with reported ChD were submitted to interview, with detailed record of the previous use of BZN, NT-ProBNP measurement and ECG. ChD subjects that received at least one course of treatment with BZN were classified as treated group (TrG) and we used a pairing method (genetic matching) to select a comparison group (CG) of patients with similar characteristics, using gender, age, income, literacy, time of known ChD and hypertension as covariates. The primary outcome was death after two-year follow-up; the secondary outcomes were presence at the baseline of major ChD-associated ECG abnormalities, NT-ProBNP levels suggestive of heart failure, and PCR positivity.. The result of this paired analysis was compared with logistic regression and generalized estimating equations.

**Results**

Mortality after two years was 6.3%; it was lower in the TrG (2.8%) than the CG (7.6%); adjusted OR: 0.37 (95%CI: 0.21;0.63). The ECG abnormalities typical for ChD and high age-adjusted NT-ProBNP levels suggestive of heart failure were lower in the TrG than the CG, OR: 0.35 [CI: 0.23;0.53]. The TrG had significantly lower rates of PCR positivity, OR: 0.35 [CI: 0.27;0.45].

**Conclusion**

Patients previously treated with benznidazole had significantly reduced parasitemia, a lower prevalence of markers of severe cardiomyopathy, and lower mortality after two years of follow-up. If used in the early phases, benznidazole treatment may improve clinical and parasitological outcomes in patients with chronic ChD.

## **Resultados de un estudio en el Gran Chaco Boliviano sobre nuevas estrategias diagnósticas para pacientes con Chagas crónico**

**Faustino Torrico (1), Daniel Lozano Beltran (1), Lizeth Rojas Panozo (1), María Silvia Rivera N. (1), Joaquim Gascón (2), María Jesús Pinazo (2), Julio Alonso Padilla (2), Marcelo Abril (3)**

(1) Fundación Ciencia y Estudios Aplicados para el Desarrollo En Salud y Medio Ambiente (CEADES), Cochabamba Bolivia

(2) Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal), Barcelona España

(3) Fundación Mundo Sano, Argentina

### **Correspondencia**

Dr. Faustino Torrico, Tlf: 77411905

Correo electrónico: foxtorrico@yahoo.com; foxtorrico@gmail.com

---

### **Antecedentes**

Actualmente hay dos fármacos para tratar la enfermedad de Chagas (benznidazol y nifurtimox), pero apenas se administran al 1% de las personas infectadas, en gran medida porque la infección no se diagnostica oportunamente. La fase aguda de la enfermedad es generalmente asintomática y pasa desapercibida. El diagnóstico se logra en la fase crónica por métodos serológicos convencionales (ELISA, HAI), e implica la concordancia de dos pruebas basadas en distintos antígenos debido a la variabilidad del parásito. Aunque estas técnicas proporcionan una alta sensibilidad y especificidad, realizarlos requiere de laboratorios equipados y personal capacitado, elementos que no suelen estar disponibles en regiones distantes. Además, el retorno de resultados puede demorar varias semanas, poniendo en riesgo el acceso al tratamiento. A diferencia, las pruebas diagnósticas rápidas (RDTs en inglés) son fáciles de usar, apenas precisan de una gota de sangre entera, y proporcionan una lectura de resultados <30 minutos.

### **El estudio**

Reclutó en visita única 685 participantes en las localidades de Yacuiba y Villa Montes (Tarija, Bolivia) con el objetivo de determinar la funcionalidad del uso combinado en terreno de RDTs en comparación con el algoritmo actual basado en ELISAs. Se recolectó sangre completa por punción digital para las RDTs, y por punción venosa un volumen mayor para obtener suero para los ELISAs. Usamos RDTs: Stat-Pak (Chembio), Detect-Plus (InBIOS), y WL Check (Wiener) en caso de discordancia entre las anteriores; y los datos recogidos en campo fueron gestionados en un sistema portátil basado en tablets y en software ODK Collect. Los ELISAs utilizados fueron: Wiener lisado, Wiener recombinante y Chagateck (Laboratorio Lemos) en caso de discordancia; los resultados fueron gestionados en Excel y en el sistema OpenClínica.

### Resultados y conclusiones

Al comparar el desempeño del uso combinado de RDTs frente a las pruebas serológicas convencionales se obtuvo una sensibilidad del 98% y una especificidad del 97%, con una concordancia del 98% ( $\kappa = 0.95$ ) y una reproducibilidad del 95% ( $p < 0.05$ ). El uso combinado de RDTs para detectar correctamente individuos positivos y negativos fue equivalente a la metodología utilizada convencionalmente. En base a estos resultados las RDTs podrían sustituir a la serología convencional en regiones distantes, ofreciendo resultados diagnósticos de forma rápida y concluyente. Esto permitiría facilitar un acceso inmediato al tratamiento si fuera necesario, favoreciendo así una mejor adhesión al mismo.

## Caracterización molecular de poblaciones naturales de *Trypanosoma cruzi* en brotes de enfermedad de Chagas oral en Venezuela seguidos luego del tratamiento con fármacos tripanocidas

Arturo Muñoz-Calderón (1,2), Zoraida Díaz-Bello (2), Cecilia Colmenares (2), Belkisyolé Alarcón de Noya (2), Alejandro G. Schijman (1\*)

- (1) Laboratorio de Biología Molecular de la Enfermedad de Chagas (LabMECh), Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular “Dr. Héctor N. Torres” (INGEBI) - Buenos Aires, Argentina. Vuelta de Obligado 2490, C1428ADN, CABA, Argentina - +54 11 4783-2871 (ext. 21)
- (2) Sección de Inmunología, Instituto de Medicina Tropical “Dr. Félix Pifano” (IMT), Universidad Central de Venezuela – Caracas, Venezuela

### Financiación

Programa de Biotecnología para Latinoamérica y el Caribe de la Universidad de las Naciones Unidas (UNU-Biolac) y Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, Proyectos de Investigación Científica y Tecnológica (PICT) 2014.

### Palabras clave

Enfermedad de Chagas, reacción en cadena de la polimerasa, falla terapéutica.  
Chagas disease, polymerase chain reaction, therapeutic failure.

---

## Introducción / objetivos

En Venezuela se han reportado alrededor de catorce episodios de enfermedad de Chagas por transmisión oral (EChO)<sup>1</sup>. Aquellos episodios con mayor número de infectados<sup>2,3</sup> después de diez años del tratamiento, muestran todavía un alto número de pacientes con serología reactiva y PCR positiva. Teniendo en cuenta que el tratamiento se administró durante la fase aguda de la enfermedad y principalmente a niños que responden mejor al mismo, nos propusimos caracterizar la dinámica de las poblaciones parasitarias durante el seguimiento de casos clasificados como respondedores y no-respondedores según criterios clínico-serológicos y parasitológicos, y estudiar su polimorfismo genético.

## Métodos

Se cuantificó la carga parasitaria y se identificaron las Unidades Discretas de Tipificación (UDT) de las poblaciones presentes en sangre de pacientes de los brotes de Chacao y Chichiriviche de la Costa (Venezuela) mediante PCRs múltiplex en tiempo real<sup>4,5</sup>. La composición genética de las poblaciones naturales de *T. cruzi* se comparó mediante firmas moleculares de la región hipervariable del kDNA por PCR-RFLP<sup>6</sup>.

### Resultados

El 100% de las muestras tipificadas resultó TcI. La cuantificación de ADN satélite mostró un porcentaje de positividad cercano al 80% (n=40), con un rango entre  $1 \times 10^4$  y  $8 \times 10^4$  par.eq/10 mL. El brote de Chacao, mostró diferencia significativa en la qPCR entre respondedores y no respondedores ( $p < 0,05$ ). En dos pacientes originalmente clasificados como respondedores, se cuantificó la carga parasitaria transcurridos 10 años de la primoinfección (basal  $7 \times 10^3$  y post-tto 20,53 eq.par/10 mL, y basal  $1 \times 10^4$  y post-tto 2.48 par/10 mL, respectivamente) sugiriendo falla terapéutica, aún después de dos rondas de tratamiento y reflejando el pasaje de la fase aguda a la crónica de infección.

El brote de Chichiriviche no mostró diferencias significativas entre los grupos evaluados ( $p > 0,67$ ), y presentó un perfil discontinuo de cargas parasitarias cuantificables y no cuantificables durante el seguimiento para ambos grupos.

Se encontraron diferencias en los perfiles de minicírculos entre las muestras pre y post-tratamiento, sugiriendo selección clonal durante la evolución de la infección a la cronicidad.

### Conclusiones

Las herramientas moleculares fueron útiles como indicadores de falla terapéutica y permitieron caracterizar DTUs y polimorfismo genético parasitario en el seguimiento a largo plazo de pacientes con EChO.

### Referencias

1. Noya BA, Díaz-Bello Z, Colmenares C, et al. Update on oral Chagas disease outbreaks in Venezuela: epidemiological, clinical and diagnostic approaches. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110(3):377-86.
2. Noya BA, Díaz-Bello Z, Colmenares C, et al. Large Urban Outbreak of Orally Acquired Acute Chagas Disease at a School in Caracas, Venezuela, *The Journal of Infectious Diseases.* 2010; 201(9): 1308–1315.
3. Alarcón de Noya B, Colmenares C, Díaz-Bello Z, et al. Orally-transmitted Chagas disease: Epidemiological, clinical, serological and molecular outcomes of a school microepidemic in Chichiriviche de la Costa, Venezuela. *Parasite Epidemiol Control.* 2016;1(2):188-198
4. Duffy T, Cura CI, Ramirez JC, et al. Analytical performance of a multiplex Real-Time PCR assay using TaqMan probes for quantification of *Trypanosoma cruzi* satellite DNA in blood samples. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(1):e2000. doi: 10.1371/journal.pntd.0002000.
5. Cura CI, Duffy T, Lucero RH, et al. Multiplex Real-Time PCR Assay Using TaqMan Probes for the Identification of *Trypanosoma cruzi* DTUs in Biological and Clinical Samples. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(5):e0003765. doi:10.1371/journal.pntd.0003765
6. Burgos JM, Altchek J, Bisio M et al. Direct molecular profiling of minicircle signatures and lineages of *Trypanosoma cruzi* bloodstream populations causing congenital Chagas disease. *Int J Parasitol.* 2007; 37(12):1319-27.

## LAMP y enfermedad de Chagas: detección de ADN de *Trypanosoma cruzi* y monitoreo de tratamiento en brote por transmisión oral y en casos de reactivación por inmunodeficiencia

LAMP and Chagas Disease: *Trypanosoma cruzi* DNA detection and treatment follow-up of cases from an oral outbreak and in reactivation cases due to immunocompromise

Susana Alicia Besuschio (1), Arturo Muñoz (1,4) Marisa Fernández (2,3) Albert Picado (5,6) Belkisyolé Alarcón de Noya (4) Alejandro Gabriel Schijman (1)

- (1) INGEBI Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular “Dr. Héctor N. Torres”, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
- (2) Hospital de enfermedades infecciosas “Dr. Francisco J. Muñoz”, Argentina
- (3) Departamento de clínica, patología y tratamiento, Instituto Nacional de Parasitología Dr. M. Fatała Chabén. ANLIS Dr. C. G. Malbrán, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
- (4) Sección de Inmunología, Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela
- (5) Foundation for Innovative New Diagnostics - FIND, Ginebra, Suiza
- (6) Fundación Privada Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal)

---

### Introducción/objetivos

La amplificación isotérmica de ADN mediada por asas o LAMP (Loop Mediated Isothermal Amplification) es una técnica molecular de alta sensibilidad, especificidad y sencilla implementación. Su uso para detectar ADN del *Trypanosoma cruzi*, parásito causante de la enfermedad de Chagas (ECh), está documentado con parámetros analíticos comparables a la Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (qPCR) (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real)<sup>1</sup> y con requerimientos técnicos más simples. El objetivo del trabajo fue comparar ambas técnicas en cohortes de pacientes infectados por transmisión oral y casos de reactivación chagásica por inmunocompromiso por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

### Métodos

LAMP (ensayo índice), se probó en muestras obtenidas durante un brote de ECh oral (grupo A) y en casos de reactivación por inmunocompromiso por HIV en pacientes con ECh crónica (grupo B). Con la técnica de qPCR (método comparador)<sup>2,3</sup> se estudiaron muestras seriadas de seguimiento. El grupo A comprende 24 muestras de sangre entera/EDTA de 10 pacientes pediátricos de Chichiriviche, Venezuela. El grupo B consta de 15 muestras de sangre entera/EDTA, sangre con tampón guanidina/EDTA, y de líquido cefalorraquídeo, de 4 pacientes adultos internados en el Hospital Dr. F.J Muñoz, Buenos Aires, Argentina. Se extrajo ADN con el kit High Pure PCR Preparation Template (Roche). La reacción de qPCR para el grupo A se realizó en un equipo ABI7500 (Applied Biosystems) y para el B

## Comunicación oral

en un RotorGene (Qiagen). La reacción LAMP se detectó visualmente usando el *Loopamp™ Trypanosoma cruzi Detection Kit* (Eiken Chemical Co.).

## Resultados

En las muestras de ambos grupos previas o coincidentes con el inicio del tratamiento se estudió la concordancia, que fue del 100%. También se calcularon valores de concordancia entre ambas técnicas tomando todas las muestras de cada grupo y el subgrupo de muestras de seguimiento en cada caso (Tabla 1).

## Conclusión

Los valores excelentes de concordancia obtenidos, aunque corresponden a un reducido tamaño muestral como se observa en los intervalos de confianza, ameritan profundizar el seguimiento cualitativo del tratamiento tripanocida por LAMP, un recurso accesible a la atención primaria de la salud.

## Referencias

1. Besuschio SA, Llano Murcia M, Benatar AF, Monnerat S, Cruz I, Picado A, et al. (2017) Analytical sensitivity and specificity of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) kit prototype for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in human blood samples. PLoS Negl Trop Dis 11(7): e0005779. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005779>
2. Duffy T, Cura CI, Ramirez JC, Abate T, Cayo NM, Parrado R, et al. (2013) Analytical Performance of a Multiplex Real-Time PCR Assay Using TaqMan Probes for Quantification of *Trypanosoma cruzi* Satellite DNA in Blood Samples. PLoS Negl Trop Dis 7(1): e2000. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002000>
3. Ramírez JC, Cura CI, Moreira OC, Lages-Silva E, Juiz N, Velázquez E, Ramírez JD et al. (2015) Analytical Validation of Quantitative Real-Time PCR Methods for Quantification of *Trypanosoma cruzi* DNA in Blood Samples from Chagas Disease Patients J Mol Diagn. 2015 September; 17(5): 605–615. doi:10.1016/j.jmoldx.2015.04.010.

Tabla 1 – Valores de concordancia ( ) e Índice Kappa ( ) de Cohen para los grupos en estudio

Grupo	Nº total	Nivel de concordancia $\lambda$ (CI 95%)	Índice Cohen-Kappa $\kappa$ (CI 95%)
A (completo)	24	91,7% [70,6%-98,3%]	0,80 [0,29;0,98]
A (seguimiento)	17	88,2% [60,4%-99,0%]	0,75 [0,13;0,98]
B (completo)	15	91,7% [70,6%-99,3%]	0,80 [0,29;0,98]
B (seguimiento)	10	90% [49,6%-90,0%]	0,80 [-0,07;0,80]

## Chagas disease in a non-endemic country: clinical and pathological features

### Enfermedad de Chagas en un país no endémico: características clínicas y patológicas

Maria Letizia Giancola (1), Luciana Lepore (1\*), Andrea Baiocchini (1), Nazario Bevilacqua (1), Angela Corpolongo (1), Laura Scorzoloni (1), Alessandra D'Abramo (1), Marco Iannetta (1), Andrea Mariano (1), Gabriele Fabbri (1), Saba Gebremeskel Tekle (1), Ada Petrone (1), Raffaella Lionetti (1), Antonella Vulcano (1), Stefania Carrara (1), Gianluigi Biava (1), Rosalia Marrone (2), Laura Falasca (1), Franca Del Nonno (1), Giuseppe Ippolito (1), Emanuele Nicastrì (1)

(1) National Institute for Infectious Diseases “Lazzaro Spallanzani”, IRCCS, Rome, Italy

(2) National Institute for Health, Migration and Poverty (INMP), Rome, Italy

#### Corresponding author

Luciana Lepore, MD. National Institute for Infectious Diseases  
“Lazzaro Spallanzani”, IRCCS. Via Portuense, 292. 00149 Rome, Italy.  
E-mail: luciana.lepore@inmi.it Tel: +390655170232; fax: +390655170407  
The authors declare that they have no competing interests.

#### Funding

The study has been funded by *Ricerca Corrente* of the Italian Ministry of Health to National Institute for Infectious Diseases, Lazzaro Spallanzani, IRCCS, Dr. Giuseppe Ippolito, and EU-LAC Health Research Project “Towards Personalized Treatment of Chagas Disease by Molecular Profiling of Patients and Parasites (Pers\_CHAGAS)”.

#### Keywords

Chagas disease-Enfermedad de Chagas, Italy-Italia, Interstitial cells of Cajal- Células intersticiales de Cajal.

---

### Introduction/objectives

Chagas disease (CD) is a major Public Health issue in non-endemic countries where chronic asymptomatic patients (pts) might develop life-threatening illness through the evolution of the indeterminate phase that still remains unpredictable<sup>1</sup>. The aim of our study was to evaluate the characteristics of pts diagnosed with CD and to investigate for organ involvement to possibly identify very early markers of prediction of gastro-intestinal (GI) illness severity.

### Methods

From January 2014, Latin American pts living in Rome newly diagnosed with CD and receiving treatment were included. Diagnosis was made according to the WHO guidelines. Pts underwent a diagnostic (ECG, chest x-ray, heart and abdomen US, contrast radiography and/or endoscopy for GI tract) and therapeutic workup. Clinical and epidemiological characteristics were collected. Interstitial cells of Cajal (ICCs) were identified by the presence of dendrites using anti-CD117 marker at immunochemistry on GI tissue samples from Chagasic and non-Chagasic pts as control group. Comparison was carried out by semi-quantitative optical evaluation. PCR for *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) on blood and tissue samples was also performed.

### Results

A total number of 36 Latin American pts were enrolled. Table 1 shows epidemiological and clinical characteristics. Oesophagus and colon tissue samples from 17 pts were evaluated by PCR for *T. cruzi* (all negative) and at pathological examination. No pathognomonic features of organ involvement were found, except of aspecific flogosis. At immunochemistry, preliminary data showed an overall reduction of ICCs in all Chagasic samples at the semi-quantitative optical evaluation (Figure 1).

### Conclusions

Our study highlights the relevance of CD active screening in the population at risk in a non-endemic country. Despite the limited number of enrolled pts and controls, an overall reduction of ICCs was identified on oesophagus and colon tissue samples of asymptomatic infected pts. Further evaluations for the identification of possible ultrastructural cellular alterations and a double marking of cells by means of confocal microscopy are ongoing.

In high-income countries, the feasible use of more advanced and expensive investigations might be helpful and deeply studied for a better definition of disease progression into a fatal illness by the identification of early markers.

### Reference

1. Monge-Maillo B, R. López-Vélez. Challenges in the management of Chagas disease in Latin-American migrants in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:5: 290-295.

**Table 1. Epidemiological and clinical characteristics of patients, N=36.**

Epidemiological characteristics	
Female, N (%)	28 (77.8%)
Age, median [IQR]	51 (43-55)
Country of origin, N (%)	- Bolivia, 28 (77.8%) - Brasil, 3 (8.3%) - Honcluras, 2 [5.6%] - El Salvador, 2 [5.6%] - Colombia, 1 [2.7%]

## Comunicación oral

### Chagas Disease - laboratory and clinical characteristics

Epidemiological characteristics	
Positive PCR for TC on blood samples, N (%)	4 [11.1%]
Organ involvement, N (%)	- Cardiac: 3 [8.3%]* - Oesophageal: motility disorder type I, 4 [11.1%] type II, 1 [2.7%] - Intestinal: 3 [8.3%]

### Chagas Disease - treatment

Pts receiving treatment with benznidazole, N (%)	36 [100%]
Ongoing treatment, N (%)	1 [2.7%]
Treatment discontinuation, N (%)	3 [8.3%]**
Adverse events, N (%)	- Dermatological reaction, 4 [11.1%] - Slight transaminase increase, 1 [2.7%] - Leukopenia, 2 [5.6%] - Dysgeusia, 1 [2.7%]

\*1 pt receiving amiodarone, 1 severe bradycardia and 1 severe arrhythmia managed with a pacemaker implant.

\*\*All treatment discontinuations due to dermatological reactions.

Legend: IQR interquartile range, PCR polymerase chain reaction, TC *Trypanosoma cruzi*, Pts patients

### Figure 1. Chagasic (N=17) samples versus Controls (N=4).

#### Percentage of patients stratified according to density of Interstitial cells of Cajal.

COLON	CD117 Lamina Propria		CD117 Muscularis Mucosae	
	Chagas	Controls	Chagas	Controls
	20%	0%	10%	0%
	30%	0%	50%	0%
	50%	50%	20%	0%
	0%	50%	0%	100%
NA	-	-	20%	-
ESOPHAGUS	CD117 Lamina Propria		CD117 Muscularis Mucosae	
	Chagas	Controls	Chagas	Controls
	41,2%	0%	11,8%	0%
	41,2%	75%	5,8%	0%
	5,8%	25%	17,6%	25%
	11,8%	0%	17,6%	50%
NA	-	-	47,2%	25%

**Legend**

\_\_\_\_\_ Cc x 5HPF

<3

3-5

5-10

>10

NA Not available

## **Stigma, participation restriction and mental distress in patients affected by Leprosy, cutaneous Leishmaniasis and Chagas disease in co-endemic departments of eastern Colombia**

**Estigma, restricciones en la participación y angustia mental en personas afectadas por lepra, leishmaniasis cutánea y chagas en departamentos co-endémicos al noroeste de Colombia**

**Libardo Gómez (1), Robin van Wijk (2), Lena van Selm (2), Alberto Rivera (1), Martha Barbosa (1), Sandra Parisi (1), Wim H. van Brakel (2), Jofren Arevalo (3), William Quintero (3), Mitzi Waltz (4), Karl Philipp Puchner (5)\***

(1) German Leprosy and TB Relief Association, Bogotá, Colombia

(2) NLR, Amsterdam, Netherlands

(3) Francisco de Paula Santander University, Cúcuta, Colombia

(4) VU University, Amsterdam, Netherlands

(5) German Leprosy and TB Relief Association, Würzburg, Germany

### **Corresponding author**

Karl Philipp Puchner; Raiffeisenstrasse 3 97080 Würzburg Germany;

karl.puchner@dahw.de

Phone: 00306976745293

### **Keywords**

NTDs, psychosocial burden, Colombia

ETDs, psicosocial, Colombia

---

## **Introduction**

Leprosy, cutaneous Leishmaniasis (CL) and Chagas disease (CD) are stigmatizing neglected tropical diseases (NTDs) with a high psychosocial burden (PSB). Norte de Santander and Arauca are regions of Colombia characterized by high endemicity of CD, CL and leprosy. Yet, data on the PSB among patients with NTDs residing in these areas are scarce. Therefore, we assessed the levels of mental distress, participation restriction and stigma among patients with CD, CL and leprosy in Norte de Santander and Arauca.

## **Methods**

305 leprosy, CD or CL patients, residing in the 2 aforementioned departments were interviewed. 3 questionnaires were used: the Self-Reporting Questionnaire (SQR) - assessing mental distress, the Participation Scale (P-Scale) – assessing participation restriction and the Explanatory Model

---

## Comunicación oral

Interview Catalogue (EMIC) - quantifying stigma. Internal consistency of the questionnaires has been assessed. Descriptive statistics were used and significance of differences of median scores between the diseases has been analyzed. Sociodemographic factors having an independent effect on the SRQ, P-scale and EMIC per disease were identified by multivariate analysis.

### Results

All questionnaires showed high internal consistency. 50% of the CD and 49% of the leprosy patients exhibited mental distress, a percentage significantly higher than that of CL (26%). Higher SRQ scores were associated with lower educational level in all diseases, while CD and CL patients in rural areas scored significantly higher than their urban counterparts. Participation restriction was evident in 27% of leprosy patients, while this percentage was significantly lower in patients affected by CD (12%) or CL (6%). The median EMIC scores were significantly higher in leprosy patients compared to CD and CL patients. Living in a rural area was associated with higher EMIC scores in CD and CL.

### Conclusion

Our data contribute to the knowledge on PSB of the NTDs in Colombia. While mental distress was the highest among CD patients, participation restriction and stigma were more prevalent in leprosy patients. Rural residence or lower educational status may further aggravate the PSB resulting from some or all 3 diseases. Further investigation on the PSB of the 3 NTDs and the effectiveness of holistic, cross-NTD programmatic interventions is needed.

## Evaluación del impacto terapéutico del benznidazol en pacientes con enfermedad crónica de Chagas sin aparente sintomatología

### Evaluation of the therapeutic impact of benznidazole in patients with chronic Chagas disease without apparent symptomatology

Inmaculada Gómez (1), Adriana Egui (1), Elena Pérez-Antón (1), Eduardo Andrés-León (1), Eusebio Gainza (2), Enrique Oquiñena (3), Miguel Ángel López-Ruz (4), Manuel Segovia (5), Manuel Carlos López (1\*), M. Carmen Thomas (1\*)

- (1) Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPBLN-CSIC). PTS Granada. Avda. del Conocimiento, 17. 18016-Granada, Spain
- (2) Biopraxis Research AIE. Parque Tecnológico de Álava C/ Hermanos Lumiere, 5, Miñano, 01510 Álava, Spain
- (3) Biokilab S.L., Parque Tecnológico de Álava C/Ferdinand Zeppelin, 5, Miñano 01510, Álava, Spain
- (4) Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de las Nieves, 18014, Avda. de las Fuerzas Armadas, 2, Granada, Spain
- (5) Unidad Regional de Medicina Tropical. Hospital Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena s/n. El Palmar, 30120- Murcia, Spain

#### Correspondencia

Tel.: +34 958181661, +34 958181662;

Correo electrónico: mclopez@ipb.csic.es (M.C. López) y mcthomas@ipb.csic.es (M.C. Thomas).

#### Palabras clave

Enfermedad crónica de Chagas, Biomarcadores de eficacia terapéutica, Benznidazol.  
Chronic Chagas disease, Therapeutic efficacy biomarkers, Benznidazole.

---

## Introducción

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Chagas permanecen en una etapa crónica asintomática que, aproximadamente, en el 30% de los casos deriva a una fase sintomática caracterizada por graves alteraciones cardíacas y digestivas. En la fase crónica asintomática se recomienda la administración de Benznidazol o Nifurtimox, aunque los efectos secundarios son frecuentes. El impacto del tratamiento es difícil de determinar, pues la seroconversión mediante pruebas serológicas convencionales, actualmente en uso, puede tardar décadas en ser concluyente. Así, un importante reto es el establecimiento de biomarcadores (BMKs) que permitan determinar la eficacia del tratamiento en un corto periodo de tiempo.

## Métodos

La evaluación del impacto del tratamiento se ha llevado a cabo, con el set de BMKs formado por los antígenos KMP11, PFR2, HSP70 y 3973\* de *T. cruzi* y la técnica de ELISA, en 66 pacientes asintomáticos con Chagas crónico tratados con benznidazol. Se diseñó un algoritmo de medida asociado al hecho de existir una caída continua en la reactividad frente a los cuatro BMKs (reactividad a  $T9 \leq T0$ ,  $T24/T48 < T9$  y  $T24/T48 < T0$ ), y significativa (30% - H70 y 40% - K11, PFr2 y 3973\*) para, al menos, dos de los BMKs.

## Resultados

Los componentes antigénicos del mencionado set de BMKs son reconocidos con una alta especificidad y sensibilidad por el suero de pacientes en fase crónica de la enfermedad, produciéndose una caída de la reactividad del suero frente a ellos en un corto periodo de tiempo tras el tratamiento con benznidazol. La evaluación del impacto del tratamiento muestra que un 42,4% de los pacientes a estudio cumplen el criterio de eficacia terapéutica a los 24 meses de inicio del tratamiento (con valor predictivo del 85%) y un 68,8% de pacientes a los 48 meses. Ninguno de los pacientes que cumplen el criterio de eficacia terapéutica presenta una PCR positiva tras el tratamiento con benznidazol.

## Conclusiones

El mencionado set de BMKs constituye una herramienta útil para monitorizar, en un corto periodo de tiempo, el impacto del tratamiento en pacientes con Chagas crónico.

## Evaluación de la correspondencia entre las manifestaciones clínicas y la persistencia del *Trypanosoma cruzi* en pacientes con infección chagásica crónica: importancia del tratamiento

Mercedes Ferrero (1,3), Noemí Miler (1,2), Mariana Strauss (1), Carolina Bazán (1), Alejandra Báez (1) Guillermo Fernández (1,3), Walter Rivarola (1,2), Silvana Lo Presti (1,2), Patricia Paglini (1,2)

(1) Centro de Estudios e Investigación de la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis

(2) Cátedras de Física Biomédica y (3) Parasitología Médica. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. INICSA-CONICET

### Correspondencia

Patricia Paglini

Email: ppaglini@mater.fcm.unc.edu.ar

Phone: 543516235951

### Palabras clave

*Trypanosoma cruzi*. Chagas crónico, Manifestaciones clínicas.

*Trypanosoma cruzi*, Chronic Chagas disease, Clinic Manifestations.

---

La enfermedad de Chagas es una infección causada por el parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Es endémica en 21 países de las Américas, donde debido a los movimientos migratorios el patrón epidemiológico dejó de ser sólo rural, considerándose también una infección urbana. La evolución clínica se caracteriza por la cronicidad. La cardiopatía chagásica crónica es un importante problema de Salud Pública que afecta a poblaciones en edad productiva.

### Objetivo

Determinar la presencia del *T. cruzi* en sangre periférica de pacientes con Chagas crónico, y establecer si existe relación con la sintomatología clínica cardíaca.

### Métodos

Se estudiaron 100 individuos con epidemiología positiva para Chagas, mediante inspección clínica, electrocardiograma, ecocardiograma, serología y Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional específica (utilizando los oligonucleótidos TCZ<sup>1</sup> y TCZ<sup>2</sup>). Los datos se analizaron con ANAVA y CHI<sup>2</sup> considerando diferencias significativas cuando  $p < 0,05$ .

### Resultados

La serología resultó negativa en 28 pacientes, y positiva en 72. Estos últimos fueron los infectados, de los cuales 20 fueron asintomáticos (grupo-G1) y 52 fueron sintomáticos, presentando variabilidad clínica: 32 individuos con sintomatología leve (grupo-G2) y 20 con sintomatología severa (grupo-G3). Las manifestaciones clínicas de G2 y G3 fueron: disnea (17%), palpitaciones (44%), dilatación cardíaca (33%), bloqueos (19%), arritmia (19%), entre otros. La PCR resultó positiva en el 90% de los individuos con Chagas crónico, el 77% de ellos sintomáticos y el 23% asintomáticos ( $p < 0,05$ ). Analizando las PCRs por grupo, se observó que el G1 tuvo el mayor porcentaje de PCRs negativas (25%) ( $p < 0,05$ ). Y en los grupos G2 y G3 el 97% y 95%, respectivamente, tuvieron PCR positivas ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencia significativa entre los grupos G2 y G3.

### Conclusiones

Este trabajo hace la advertencia que si bien en los pacientes con Chagas crónicos se detectó la presencia de *T. cruzi* tanto en los sintomáticos como en los asintomáticos, el hecho que la mayoría de los pacientes sintomáticos mostraran PCR positivas permite proponer fuertemente que la presencia del parásito en sangre tendría una relación directa con la mayor frecuencia de síntomas, y por ende con mayores riesgos de agravamiento de la cardiopatía, con una necesidad clara de instaurar tratamiento.

## Mirando nuevas estrategias de cribado comunitario para la detección de la infección por *T. cruzi* en Madrid

Looking for new strategies of community-based screening campaigns for the detection of *T. cruzi* infection in Madrid

Maria Flores-Chavez (1,2), Olvido Bocos (3), Carmen Llanos Aguilar (3), Brigitte Jordán (1), Jovita Lara (3), Francisca Vivas (4), Ana Orellana (3), Sara Espinoza (1), Belén García (1), Emilia García (2), Javier Nieto (2), Cristina Arcas (5), Ignacio Peña (5), Juan José de los Santos (1)

- (1) Fundación Mundo Sano – España
- (2) Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III
- (3) Centro Municipal de Salud Comunitaria de Usera
- (4) Madrid Salud, Ayuntamiento de Madrid
- (5) Salud Entre Culturas

### Correspondencia

Maria Flores-Chavez  
Email: maria.flores@mundosano.org / mflores@externos.isciii.es  
Teléfono móvil: 666899609

### Financiación

Mundo Sano, Programa de Vigilancia de la Enfermedad de Chagas del CNM-ISCIII.

### Palabras clave

Enfermedad de Chagas, Cribado comunitario, acceso al diagnóstico.  
Chagas disease, Community-based screening campaigns, access to diagnosis.

---

## Introducción

La enfermedad de Chagas (EC) continúa siendo una infección parasitaria pobremente visualizada, debido a que las personas infectadas presentan ausencia o escasa sintomatología. *Trypanosoma cruzi* es el agente causal de esta parasitosis, que se detecta después de muchos años de haberlo adquirido. De hecho, la mayoría de los afectados no son conscientes de su infección, por lo que ellos no acceden a su tratamiento específico en el momento adecuado.

Con el propósito de promover el acceso al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la infección por *T. cruzi*, se evaluaron tres estrategias de cribado comunitario a los que hemos denominado: Jueves de Chagas, Sábados de Consulado, y Domingos de Chagas.

## Métodos

La población incluida los jueves y domingos de Chagas fue captada activamente por la actuación de agentes de salud semana/s previas al día de cribado, mientras que en los Sábados de Consulado, la población fue captada el mismo día de la actividad comunitaria.

Las muestras de sangre recogidas en cada actividad fueron analizadas mediante tres pruebas independientes, dos pruebas de ELISA y una inmunofluorescencia indirecta.

El circuito de gestión de muestras y resultados fue canalizado a través del Centro Municipal de Salud Comunitaria de Usera.

## Resultados

De abril a diciembre de 2018, se analizaron 523 muestras. La prevalencia global fue de 20,1%, siendo mayor en los cribados de jueves e inferior en los cribados de domingo. Teniendo en cuenta los recursos humanos involucrados en cada actividad, el cribado en sábados presentó una mayor eficiencia (Tabla 1). El 100% de los participantes positivos tenía como país de origen, Bolivia.

## Conclusiones

Las estrategias de cribado comunitario en Madrid permitieron la detección de la infección por *T. cruzi* fuera del ámbito de atención primaria del Sistema Sanitario, contribuyeron en el acceso a la información y el diagnóstico en franjas horarias acordes a la disponibilidad de tiempo de la población en riesgo. El conocimiento de las necesidades de la población afectada permitirá mejorar la eficiencia de las estrategias comunitarias.

**Tabla 1. Prevalencia y eficiencia de las estrategias de cribado comunitario en Madrid, abril a diciembre de 2018**

	Nº jornadas	Nº persona analizadas	Nº positivos E. Chagas	Prevalencia % (CI 95%)	Eficiencia %.
<b>Jueves</b>	14	73	20	27,4 [17,6 - 39,1]	3,91
<b>Sábado</b>	5	199	47	23,6 [17,9 - 30,1]	4,72
<b>Domingo</b>	2	251	38	15,1 [10,9 - 20,2]	3,03
<b>Total</b>	21	523	105	20,1 [16,7 - 23,8]	

## Nuevas herramientas para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en población pediátrica

### New tools for the treatment of Chagas disease in the pediatric population

**Marcelo Abril (1), Luis Ferrero (2)**

(1) Fundación Mundo Sano

(2) Laboratorio Elea-Phoenix

#### **Correspondencia**

Marcelo Abril. Paraguay 1535, Buenos Aires. Teléfono: +541148721333.  
mabril@mundosano.org

#### **Palabras clave**

Chagas, población pediátrica, benznidazol.

---

En respuesta al desabastecimiento global del benznidazol, una iniciativa de Fundación Mundo Sano que incluyó al Ministerio de Salud de la Nación en Argentina, Maprimed y Laboratorios ELEA-Phoenix, permitió que a partir del año 2012, este medicamento se produjera en Argentina bajo el nombre comercial de Abarax® en sus presentaciones de 50 y 100 mg. Abarax® se incluyó en el listado de medicamentos esenciales de la OMS y ELEA fue calificado por la OPS como único proveedor de benznidazol - Abarax®.

En septiembre de 2017 la Food and Drug Administration de los Estados Unidos aprobó el registro de este producto para el tratamiento etiológico de la Enfermedad de Chagas en niños de 2 a 12 años. Esta indicación dirigida a la población pediátrica respondió a los antecedentes de evidencia respecto de la eficacia terapéutica del benznidazol.

Sin embargo, a este momento no existía una presentación acorde del benznidazol para facilitar la mejor administración a la población pediátrica. En respuesta a esta necesidad, el desarrollo de una presentación de benznidazol para uso en población pediátrica (12,5 mg) tuvo lugar por parte del esfuerzo conjunto de Fundación Mundo Sano, DNDi y el laboratorio Elea-Phoenix. Esta presentación fue aprobada en 2018 para uso en niños de 0 a 2 años por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina. Esta nueva herramienta es un aporte que favorece impulsar el diagnóstico y tratamiento del Chagas en los niños.

## **Evolución cardiologica a largo plazo de un grupo de pacientes con enfermedad de chagas tratados con benznidazol**

**Long-term cardiological follow-up of patients with Chagas disease treated with benznidazole**

**Mercedes Rodríguez Perez (1), José A. Boga Ribeiro (1), Jonathan Fernández Suarez (1), María Florez-Chavez (2), Alicia García Perez (3), María Martínez Sela (3), Noelia Moran Suarez (3), Joaquín Moris de la Tassa (4), A. Rodríguez Guardado (4).**

### **Departamento/ Sección**

Servicio de Microbiología (1) y Servicio de M. Interna (3). Hospital Universitario Central de Asturias. Servicio de Microbiología (2) Hospital Universitario Central de Asturias. Departamento de Parasitología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III (3). Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Cabueñes (4).

### **Financiación**

No existen fuentes adicionales de financiación. Los autores no presentan conflicto de intereses.

### **Correspondencia**

Azucena Rodríguez-Guardado  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Cabueñes.  
Calle Prados (Cabueñes) nº 395, 33394 Gijón, Asturias  
Teléfono: 985 18 50 00  
E-mail: azucenarodriguez@telecable.es

### **Palabras clave**

Enfermedad de Chagas, Benznidazol, cardiopatía.

---

## **Introducción/objetivos**

La aparición de cardiomiopatía es la complicación más grave y frecuente de la enfermedad de Chagas<sup>1-2</sup>. El papel del benznidazol en el control de esta ha sido objeto de controversia<sup>3</sup>. Se describen los resultados de un programa de seguimiento de miocardiopatía chagásica en un grupo de pacientes con enfermedad de Chagas crónica tratados con benznidazol.

## **Métodos**

Se realizó un seguimiento basal y posttratamiento de la aparición y/o evolución de cardiopatía chagásica de todos aquellos pacientes diagnosticados de enfermedad de Chagas crónica atendidos

en el Hospital Universitario Central de Asturias entre los años 2008-2017. Los pacientes fueron diagnosticados mediante la técnica IDPaGía (DiaMed). Los casos positivos se confirmaron en el CNM (Majadahonda) con un segundo ELISA (Ag Totales) y una PCR nested. Los pacientes fueron tratados con benznidazol según pauta habitual. En todos se realizó seguimiento clínico, ECG, Rx Tórax, y ecocardiografías basales y posteriormente de forma anual junto con una reacción en cadena de la polimerasa previa al inicio, al fin, a los 3,6,12 meses del tratamiento, y posteriormente anual.

## Resultados

Se analizaron 39 pacientes. Tiempo medio de seguimiento: 1.582 días. Cinco pacientes presentaban HTA que en un caso se acompañaba de diabetes. El ECG basal fue normal en 81,8% de los casos, 2 pacientes presentaban hipertrofia del ventrículo izquierdo, 2 taquiarritmias ventriculares y 1 bradicardia. Respecto a la ecocardiografía basal 1 paciente presentó un aneurisma ventricular, otra hipocinesia septal con fracción de eyección disminuida y otra hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI). Al final del seguimiento, todos los pacientes excepto cuatro permanecían estables dentro de su situación basal. Los cambios fueron electrocardiográficos únicamente: aparición de BRIHH en 1 paciente, alteraciones inespecíficas de la repolarización en dos y HVI izquierda en uno. Todos los pacientes presentaban una reacción en cadena de la polimerasa positiva en el momento del diagnóstico que se negativizó al final del tratamiento y durante el seguimiento.

## Conclusiones

Tras el tratamiento con benznidazol el 90% de los pacientes permanecieron estables dentro de su situación basal apareciendo únicamente en el resto cambios electrocardiográficos<sup>4</sup>. Se requieren seguimientos prolongados para evaluar la eficacia del benznidazol en la cardiopatía chagásica.

## Referencias

1. Cardoso CS, Ribeiro ALP, Oliveira CDL, Oliveira LC, Ferreira AM, Bierrenbach AL, Silva JLP, Colosimo EA, Ferreira JE, Lee TH, Busch MP, Reingold AL, Sabino EC. Beneficial effects of benznidazole in Chagas disease: NIH SaMi-Trop cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006814. doi:10.1371/journal.pntd.0006814.
2. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, Dutra WO, Gascon J, Morillo CA, Oliveira-Filho J, Ribeiro ALP, Marin-Neto JA; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018 ;138:e169-e209. doi: 10.1161/CIR.000000000000599.
3. Rassi A Jr, Marin JA Neto, Rassi A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017; 112:224-235.
4. Rojas LZ, Glisic M, Pletsch-Borba L, Echeverría LE, Bramer WM, Bano A, Stringa N, Zaciragic A, Kraja B, Asllanaj E, Chowdhury R, Morillo CA, Rueda-Ochoa OL, Franco OH, Muka T. Electrocardiographic abnormalities in Chagas disease in the general population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006567.

## Expresión de receptores inhibidores y capacidad funcional de las células T como factores de riesgo de transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi*

### Expression of inhibitory receptors and functional capacity of T cells as risk factors of *Trypanosoma cruzi* congenital transmission

Adriana Egui Machado(1), Paola Lasso Apráez(1), M. Carmen Thomas Carazo(1), Manuel C. López López(1)

(1) Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra (CSIC) Granada, España

#### Palabras clave

Transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi*, células T, receptores inhibitorios.  
*Trypanosoma cruzi* congenital transmission, T cells, inhibitory receptors.

---

#### Introducción / objetivos

En el contexto de la enfermedad de Chagas, la transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi* es una importante vía de transmisión de la enfermedad y constituye un problema de salud pública en zonas endémicas y no endémicas. Durante el desarrollo del embarazo en gestantes infectadas debe establecerse un equilibrio en el que se mantenga la competencia inmunológica para la defensa de la madre y, al mismo tiempo, inducir los mecanismos de tolerancia necesarios para prevenir una respuesta frente a aloantígenos fetales. El objetivo de este estudio fue caracterizar a nivel inmunológico las modificaciones inducidas por el proceso de gestación en su coexistencia con la infección con *T. cruzi* y su relación con la transmisión vertical.

#### Métodos

Se evaluó la expresión de receptores inhibitorios y multifuncionalidad de las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> en el contexto de la gestación, en un modelo murino de infección crónica con *T. cruzi*, empleando citometría de flujo multiparamétrica.

#### Resultados

Los resultados obtenidos muestran que en ratonas infectadas con *T. cruzi* la gestación induce la disminución del porcentaje de células T que expresan receptores inhibitorios, el aumento de la frecuencia de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> multifuncionales y el aumento de la carga parasitaria. Así, el 88% de las ratonas infectadas con PCR negativa antes de la gestación presentan cantidades detectables del parásito durante la gestación. El 37% de las ratonas gestantes con PCR positiva son capaces de transmitir el parásito. Interesantemente, aquellas ratonas que transmiten el parásito a

---

## Póster

su progenie presentan una mayor frecuencia de linfocitos T CD<sup>4+</sup> y CD<sup>8+</sup> que co-expresan receptores inhibitorios, así como una menor frecuencia de células T multifuncionales.

## Conclusión

Las ratonas que transmiten verticalmente el parásito no revierten el proceso de homeostasis inducido por el embarazo, afectándose así la calidad de respuesta de las células T del hospedador, lo cual parece ser un factor de riesgo en la transmisión congénita de *T. cruzi*.

## **Fortalecimiento del sistema de salud para el diagnóstico de enfermedades desatendidas, en especial Chagas, para contribuir a la definición e implementación de un modelo de manejo integral de pacientes en Cochabamba (Bolivia)**

**Roxana Challapa (1), Fernando Zapana (1), Daniel Lozano (1), Ruth Saravia (1), Faustino Torrico (1), Merce Claret (2), Javier Zulueta (2), Marta Segu (2), María Jesús Pinazo (3), Joaquim Gascon (3)**

(1) Fundación Ciencia y Estudios Aplicados para el Desarrollo En Salud y Medio Ambiente (CEADES), Cochabamba Bolivia

(2) Fundación PROBITAS, Barcelona España

(3) Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal), Barcelona España

### **Correspondencia**

Dr. Faustino Torrico

Tlf: 77411905

Correo electrónico: foxtorrico@yahoo.com; foxtorrico@gmail.com

---

### **Introducción**

El Valle Alto de Cochabamba (VA) cuenta con 52.340 habitantes, es endémico para la Enfermedad de Chagas, y actualmente cuenta con buen control vectorial. Hasta el 2015 la atención de Chagas solo se realizaba en el Hospital de Referencia en Punata (HMAVP). Como parte del Programa “Global Laboratory Initiative” (GLI) de la Fundación PROBITAS y con el fin de mejorar el acceso al diagnóstico y manejo integral del mal de Chagas y otras enfermedades desatendidas en los centros de salud (CS), se realizó una intervención integral en 4 municipios del VA (Villa Rivero, San Benito, Arani y Punata), en sus tres principales CS y el hospital de referencia, mediante cuatro acciones: 1) mejora de infraestructura y equipamiento de laboratorios; 2) capacitación al personal de salud; 3) IEC a nivel comunitario y en las escuelas y 4) compromiso de los municipios para la sostenibilidad de la intervención.

### **Resultados**

En 26 meses, se equiparon tres CS, se reforzó el HMASVP, y se ampliaron cuatro laboratorios. Se capacitaron 264 profesionales de salud en el manejo protocolizado del mal de Chagas. Concretamente, a 15 bioquímicos se les capacitó para implementar técnicas de laboratorio para el manejo de Chagas, toxoplasmosis, entero-parasitosis (métodos de concentración), pruebas automatizadas de hematología, pruebas de función hepática, renal, PSA, y glicemia. Así mismo, en relación a la formación del personal, se instaló un software específico del programa GLI para mejorar la

---

## Póster

gestión del laboratorio y se desarrolló un módulo *e-learning* para capacitación del personal como estrategia de sostenibilidad.

Se desarrollaron actividades de IEC en comunidades en castellano/quechua a 1.036 personas, y se desarrolló un texto educativo para colegios adaptado al contexto del VA que sirvió de base para dos concursos televisados sobre los cuidados de salud y uso de los CS, que alcanzó a cerca de 34.000 mil personas. Los municipios firmaron convenios, y además uno de ellos (Villa Rivero) amplió el laboratorio y contrató personal para laboratorio. A ocho meses de finalizar el proyecto, todos los municipios mantienen la oferta ampliada de laboratorio.

Mediante la sumatoria de todas las acciones durante un año, se realizaron 2.443 nuevas consultas para Chagas en los CS, con un total de 6.617 en toda la red de Salud del VA. En total se realizaron 34.990 pruebas de laboratorio en los CS para el manejo de Chagas y otras patologías.

## Conclusión

El enfoque holístico en el modelo “Global Laboratory Initiative” (GLI) implementado en la enfermedad de Chagas y otras enfermedades desatendidas, conlleva una mejora integral del sistema de salud local y de la educación sanitaria de la comunidad. Así mismo, facilita el acceso a la atención primaria de salud en general y a la atención de pacientes con Chagas en particular, disminuyendo la sobrecarga del hospital de referencia e incrementando la frecuentación de los centros de salud rurales que son los más cercanos a las poblaciones más vulnerables.

## Tolerance to benznidazole and nifurtimox in adult patients with Chagas disease: A retrospective study

Baptiste Wyssa (1), David Parrat (2), François Chappuis (3), Yves Jackson (2)

(1) School of Medicine, University of Geneva

(2) Division of primary care medicine, Geneva University Hospitals and University of Geneva

(3) Division of tropical and humanitarian medicine and University of Geneva

---

### Introduction

Nifurtimox and benznidazole remain the only drugs available for the treatment of Chagas disease nearly fifty years after their first use. Few studies have compared their respective tolerance in clinical setting. We compared the completion rate and the frequency of side effects in a cohort of patients treated with benznidazole or nifurtimox following a standardized protocol at the Geneva University Hospitals.

### Methods

We retrospectively analysed the medical files of all patients treated from 2008 to 2017. In absence of validated recommendations, drug availability was the main determinant in the choice of the first-line drug. Patients received benznidazole (5mg/kg/day, maximum 300mg/day) or nifurtimox (10mg/kg/day) for 60 days with clinical follow-up at 7, 21 and 60 days or in case of side effects. When the initial treatment had to be prematurely stopped, efforts were made to relay with the second drug to complete the 60-day therapy.

### Results

Of the 176 patients, 92 (52.3%) received benznidazole and 84 (47.7%) nifurtimox as first-line therapy. Hundred forty-three (81.3%) were female, 173 (98.3%) were Bolivians, the mean age was 39.6 (SD 8.4) years and 142 (80.7%) were at the indeterminate phase of the chronic stage. Age was the only significant difference between groups (benznidazole group: 41.3, nifurtimox group: 37.7 years,  $p < 0.005$ ). The mean duration of the first line therapy was 46 (SD 20.3) days and 110 (62.5%) patients completed the 60-day therapy with no difference between groups ( $p = 0.571$  and  $0.533$ , respectively). When combining first and second-line drugs, the rate of completion reached 64.8%. We found no predictive factor for treatment completion. Treatment was interrupted in 90 (51.1%) patients due to side effects, significantly more frequently with nifurtimox (59.5%) than with benznidazole (43.5%) ( $p = 0.036$ ). The main side effects with benznidazole were asthenia (40.8%), headaches (40.2%), pruritus (37%), nausea (35.9%), mood change (31.5%) and rash (29.3%). Anorexia (73.8%), headaches (71.4%), asthenia (69.4%), nausea (54.8%) and insomnia (50%) predominated with nifurtimox.

### **Discussion**

This pragmatic study highlights the high rate of treatment interruption and non completion due to poor drugs tolerance. We found no significant difference between drugs in terms of treatment duration and completion rate but nifurtimox entailed more frequent interruptions. This stresses the need for the development of better tolerated drugs for adults with Chagas disease.

[www.isglobal.org](http://www.isglobal.org)

 @ISGLOBALorg  
 Facebook.com/isglobal  
 @ISGLOBALorg

**ISGlobal** Instituto de  
Salud Global  
Barcelona

Una iniciativa de:

 Fundación Bancaria "la Caixa"

**CLÍNIC**  
BARCELONA  
Hospital Universitari

 UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

 Generalitat  
de Catalunya

 GOBIERNO  
DE ESPAÑA

 Parc  
de Salut  
Barcelona

**MAR**

 upf.  
Universitat  
Pompeu Fabra  
Barcelona

 Ajuntament de  
Barcelona

**FUNDACIÓN  
RAMÓN ARECES**