

Publicación XIII Taller sobre la Enfermedad de Chagas

Avances en el tratamiento y la atención
de la enfermedad de Chagas

10 de marzo de 2017 · Barcelona

ISGlobal Barcelona
Institute for
Global Health



Con el patrocinio de



Mundo Sano



Biokit

A Werfen Company



DNDi

Drugs for Neglected Diseases initiative

En colaboración con



aecid



AIRFARM GROUP
Extending your Business



camfic
societat catalana de
medicina familiar i
comunitària



CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



NHEPACHA
Red Iberoamericana



Institut Català
de la Salut



semtsi
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA TROPICAL Y SALUD INTERNACIONAL



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Índice

Programa	3
A Phase-2, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Proof-of-concept Trial of Oral Fexinidazole in Adults with Chronic Indeterminate Chagas Disease	
<i>Ponencia</i>	4
Resultados de un estudio multicéntrico de la red NHEPACHA con diversos biomarcadores de eficacia terapéutica	
<i>Ponencia</i>	6
Comunicación, educación y movilización social: claves para pensar integralmente el tratamiento integral de la problemática del Chagas	
<i>Ponencia</i>	7
La Plataforma de Chagas en Bolivia: modelo de trabajo en red, una experiencia en desarrollo	
<i>Ponencia</i>	9
Nueva generación de técnicas para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas: el caso del inmuno-ensayo de micropartículas quimioluminiscentes abbott architect Chagas	
<i>Comunicación oral</i>	11
Impacto de la co-infección por <i>strongyloides stercoralis</i> en la parasitemia de <i>Trypanosoma cruzi</i> en pacientes con enfermedad de Chagas	
<i>Comunicación oral</i>	14
Poliartralgias como reacción adversa al tratamiento con benznidazol en pacientes con enfermedad de Chagas	
<i>Comunicación oral</i>	16
New Arylamino ketone-type Compounds as Highly Efficient Drugs for Chagas Disease Treatment in Murine Model	
<i>Comunicación oral</i>	18
The Course “Talking about Chagas Disease with Artscience” and the Creation of the Rio Chagas Association: A Deployment of the Selenium Project	
<i>Póster</i>	28
Chagas Disease Perception and Prevalence in the Community in Geneva, Switzerland	
<i>Póster</i>	30
Conocimiento de la enfermedad de Chagas en estudiantes de grado en medicina y otras disciplinas sanitarias y en médicos en formación	
<i>Póster</i>	32
¡Pasa la voz!	
<i>Póster</i>	34
Metaphase Chromosomes of <i>T. Infestans klug</i> (1834) Entirely resident in Southern Peru	
<i>Póster</i>	36

XIII Taller sobre la enfermedad de Chagas

Programa

- 8.45 - 9.15 Recepción y entrega de documentación**
- 9.15 - 9.30 Inauguración**
Antoni Castells, Hospital Clínic de Barcelona, España
Joaquim Gascon, ISGlobal, Barcelona, España
- 9.30 - 10.30 Resultados del Ensayo Clínico con Fexinidazol**
Isabela Ribeiro, DNDi, Ginebra, Suiza
Faustino Torrico, UMSS, Cochabamba, Bolivia
- 10.30 - 11.00 Comunicaciones orales (4)**
- 11.00 - 11.30 Pausa · Café**
- 11.30 - 12.30 Estudio multicéntrico de la red NHEPACHA con biomarcadores serológicos de eficacia terapéutica. Avances en la interpretación de resultados con el set biomarcador ChaGnostik**
M^a Carmen Thomas, Instituto López Neyra, CSIC, Granada, España
- 12.30 - 13.30 Predicting Treatment success through early changes in parasite-specific T and B cells responses**
Isabela Ribeiro, DNDi, Ginebra, Suiza
- 13.30 - 13.35 Posters**
- 13.35 - 14.30 Pausa · Comida**
- 14.30 - 15.30 Nuevas Herramientas en el tratamiento Integral de pacientes con Chagas: El enfoque social y el Trabajo comunitario**
Mariana Sanmartino, CONICET, Buenos Aires, Argentina
- 15.30 - 17.00 Grupos de trabajo**
Grupo 1: Manejo no etiológico de la miocardiopatía chagásica. *Jaime Hernández / Marco Hernández, Hospital Clínic de Barcelona, España*
Grupo 2: Atención Integral al paciente con Chagas. *Mariana Sanmartino, CONICET, Buenos Aires, Argentina / Miriam Navarro, Fundación Mundo Sano, Madrid, España*
Grupo 3: Nuevas Herramientas de diagnóstico en Chagas. *Montserrat Gállego, Universidad de Barcelona, España / Carme Muñoz, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España*
- 17.00 - 18.00 Modelo de trabajo en Red: La Plataforma de Chagas en Bolivia**
Mirko Rojas, CEADES, Cochabamba, Bolivia
- 18.00 - 18.15 Presentación conclusiones Grupos de Trabajo**
- 18.15 - 18.30 Clausura**
Antoni Plasència, ISGlobal, Barcelona, España
Jose Rívero, FINDECHAGAS, Valencia, España

Organización

Comité científico: Marcelo Abril, Belkisyolé Alarcon, M^a Jesús Pinazo, Montserrat Portús, Isabela Ribeiro, M^a Carmen Thomas, Faustino Torrico.
Comité organizador: Montserrat Gállego, Joaquim Gascon, Jordi Gómez i Prat, Silvia Moriana, Carme Roca, M^a Carmen Thomas, Leonardo de la Torre, M. Jesús Pinazo, Ethel Sequeira, Elizabeth Posada, Ivette Fernández.

Detalles prácticos

Fecha: 10 de marzo de 2017

Lugar: Aula Paranimf de la Facultad de Medicina (UB), c/ Casanova n^o 143, 08036 Barcelona

Idioma: Español (sin servicio de traducción simultánea)

Precio: General: 90€. Estudiantes: 60€ (se requerirá documentación que lo justifique). Incluye la comida.

Más información: tallerchagas@isglobal.org

Inscripción

La inscripción se realizará a través de:

tallerdechagas.isglobal.org

Cuando reciba la confirmación de la plaza, le rogamos realice la transferencia del importe correspondiente a:
IBAN: ES38 2100 0811 7102 0112 3097 (Caixabank, S.A)
SWIFT: CAIXESBBXXX

Se ruega **especificar en el concepto "Nombre y Apellido"**.
Enviar copia del comprobante de pago a:
tallerchagas@isglobal.org

*Es obligatorio especificar en el formulario de registro del taller, el grupo de trabajo "Compartiendo experiencias..." al que se desea realizar la inscripción.

El aforo es limitado por lo que la aceptación se realizará por riguroso orden de inscripción.

Actividad con reconocimiento de interés sanitario

Acreditada por el Consejo Catalán de Formación Continuada de las Profesionales Sanitarias - Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud" (09/018190-MD) con 0,8 créditos.



A Phase-2, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Proof-of-concept Trial of Oral Fexinidazole in Adults with Chronic Indeterminate Chagas Disease

Faustino Torrico (1), Joaquim Gascon (2), Lourdes Ortiz (3), Jimmy Pinto (1), Gimena Rojas (1), Alejandro Palacios (1), Alejandro Gabriel Schijman (5), Fabiana Barreira (4), Bethania Blum (4), Michel Vaillant (7), Isabela Ribeiro (4).

- (1) Universidad Mayor de San Simón and Fundación CEADES, Cochabamba, Bolivia.
- (2) ISGlobal, Barcelona Centre International Health Research (CRESIB), Barcelona, Spain.
- (3) Universidad Autónoma Juan Misael Saracho de Tarija, Bolivia.
- (4) Drugs for Neglected Diseases initiative, Geneva, Switzerland.
- (5) Laboratorio de Biología Molecular de la Enfermedad de Chagas, Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular “Dr. Héctor N. Torres” - INGEBI-CONICET, Bs. As., Argentina.
- (6) Centre de Recherche Public de la Santé CRP-Santé, Luxembourg.

Corresponding author:

Isabela Ribeiro (DNDi, Geneva, Switzerland).

Chagas disease (*Trypanosoma cruzi* infection) is widespread in Latin America and a global problem of increasing public health impact. Safe, effective and easy-to-use treatments have remained elusive for chronic *T. cruzi* infection. Fexinidazole (FEXI) is a nitroimidazole that was re-discovered as a trypanocidal drug of therapeutic potential, having undergone extensive non-clinical testing. The compound is an active prodrug with active sulfoxide and sulfone metabolites.

Phase I clinical trials assessing the safety and pharmacokinetics of FEXI in human volunteers of Sub-Saharan African origin given in single and multiple doses in fast and fed conditions showed encouraging safety, tolerability and exposure profile. Preliminary analyses of clinical trials showed a good safety and tolerability results in adults and children with early and late stage human African trypanosomiasis respectively.

After a recommendation from an expert panel convened by DNDi and including Chagas clinicians, cardiology and toxicology experts, a proof-of- concept (POC) evaluation of the compound in adults with chronic indeterminate CD was set-up and implemented in Bolivia. This placebo-controlled phase 2 trial evaluated different doses (1200 or 1800 mg/day) and treatment durations (2, 4, 8 weeks) of fexinidazole in adults with chronic Chagas disease. Treatment duration was defined according to existing therapeutic options in Chagas disease. Target recruitment was 20 patients/arm. After a total of 47 patients were enrolled, study recruitment was initially suspended and then terminated due to new clinical and biological, non-expected, safety findings identified.

Ponencia

There were 456 non-serious adverse events (AEs) and 17 serious(S) AEs, of which 14 SAEs were assessed as treatment-related. At the end of follow-up a total of eight neutropenia cases were documented in patients treated with fexinidazole; all were of delayed onset and reversible without treatment. There were 16 cases (34%) of elevated liver transaminases, all of delayed onset and probably manifesting adaptive immune attack of the liver. A total of 28 cases presented neuropsychiatric symptoms, mostly mild (insomnia, nervousness) but with a significant proportion of mood alterations (12 cases of anxiety and 14 of depression). Explorative exposure-response analyses suggested that reduced doses and treatment with fexinidazole could be safe.

From the efficacy standpoint, results were unique and quite encouraging. There was rapid (<8 days) and sustained (up to 12 months) clearance of parasitemia, even at the lowest tested dose, 1200 mg/day and short durations of treatment, <3 days.

We conclude that further evaluation of fexinidazole in Chagas disease is warranted, in order to establish the minimum effective dose and its risk-benefit balance in this neglected population. Short course treatments in Chagas disease hold the potential for significant impact in the treatment and control of this disease.

Resultados de un estudio multicéntrico de la red NHEPACHA con diversos biomarcadores de eficacia terapéutica

M^a Carmen Thomas, Ana Fernández-Villegas, Adriana Egui, Elena Pérez-Antón, Manuel C. López.

Instituto de Parasitología y Biomedicina “López Neyra”. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Granada, España.

Se estima que el mundo existen 8 millones de personas con la enfermedad de Chagas. Esta es una infección crónica que persiste durante décadas y se relaciona con la presencia del parásito comprometiendo la calidad y la vida del paciente. Para el diagnóstico de la enfermedad, en su fase crónica, existen diferentes kits comerciales que se basan en la detección de anticuerpos específicos frente al parásito y que muestran elevados índices de sensibilidad y especificidad. Los dos fármacos que actualmente están comercializados, Benznidazol y Nifurtimox, han mostrado ser efectivos en la fase aguda de la enfermedad. Respecto a su eficacia en la fase crónica de la enfermedad existe cierta controversia, aunque hay datos consistentes que indican que estos fármacos son eficaces pues frenan la progresión de las complicaciones cardíacas. El hecho de que los kits convencionales no detecten disminución en el nivel de anticuerpos séricos frente al parásito restringe su uso para la valoración de cura/control de la enfermedad.

Para solventar esta problemática se han analizado y descrito diferentes moléculas que resultan prometedoras biomarcadores para evaluar la respuesta al tratamiento en los pacientes crónicos. Las mismas permiten, en un ensayo serológico, detectar modificaciones, a corto tiempo, en el nivel de anticuerpos específicos frente a ellas. Es el caso de las proteínas recombinantes KMP11, HSP70, PAR2, el antígeno 3973, la molécula KM24b, y la proteína flagelar F29. En el contexto de la red NHEPACHA (Nuevas herramientas para el control de la enfermedad de Chagas) se ha planeado un estudio retrospectivo, longitudinal y sobre muestras codificadas, para el análisis y, en su caso, la validación de estas moléculas como biomarcadores de eficacia terapéutica en pacientes con Chagas en diferentes situaciones clínicas. Las muestras han sido recogidas en varios centros internacionales que involucran Argentina, Venezuela, Bolivia, Brasil y España.

Para las moléculas KMP11, HSP70, PAR2 y 3973 se ha analizado su reactividad frente a 112 sueros de pacientes crónicos pre y tras tratamiento con Benznidazol para establecer el valor predictivo de eficacia terapéutica de estas moléculas como un set biomarcador.

Comunicación, educación y movilización social: claves para pensar integralmente el tratamiento integral de la problemática del Chagas

Mariana Sanmartino.

Grupo de Didáctica de las Ciencias (IFLYSIB, CONICET - UNLP).

Grupo ¿De qué hablamos cuando hablamos de Chagas? (CONICET – UNLP – CIIE).

Con frecuencia se habla de enfermedad de Chagas en referencia a los efectos que causa el parásito *Trypanosoma cruzi* sobre la salud de las personas. Sin embargo, desde nuestra perspectiva, el Chagas es mucho más que eso. Es una problemática compleja de salud socioambiental, en la cual convergen e interactúan componentes de diferente naturaleza. Por esto consideramos que cualquier intento por abordar este tema requiere la incorporación de miradas que lo contemplen desde sus múltiples dimensiones, convocando a la mayor cantidad/diversidad posible de actores.

Entendemos al Chagas como un rompecabezas caleidoscópico, en el cual las partes solo cobran sentido al ser consideradas en mutua dependencia y en interrelación dentro del todo, dependiendo también de la perspectiva de análisis desde la cual las miramos. Es por ello que, reconociendo aspectos biomédicos, epidemiológicos, socioculturales y políticos dentro de esta complejidad, abordamos la problemática considerando -al menos- cuatro dimensiones interdependientes.

En este entramado, tanto la movilización social, como la comunicación y la educación tienen roles fundamentales. Roles que necesitan ser repensados críticamente para contemplar su vínculo con la problemática del Chagas y su “tratamiento integral” más allá de los escenarios y contextos habitualmente considerados. Al comprender que se trata de un tema presente tanto donde hay insectos vectores como donde no los hay, resulta fundamental promover estas reflexiones en todos los contextos donde el Chagas existe, considerando las particularidades correspondientes.

En cualquiera de estos casos, es importante pensar que las acciones a llevar adelante no deben estar solo orientadas a la promoción de la salud y la prevención en un sentido tradicional, sino también a la visibilización del tema en tanto problemática socioambiental compleja. Apelando al rol político tanto de quienes se dedican a la comunicación y educación (en todos los niveles y contextos), investigación (de todos los aspectos vinculados con el tema) y atención (sanitaria y psicosocial), como de las personas directa e indirectamente afectadas, es necesario abordar el tema de manera verdaderamente integral. Esto implica dejar de lado conceptos estigmatizantes o miradas parciales, reconociendo la importancia de abarcar la mayor cantidad de escenarios, disciplinas y lenguajes posibles.

Ponencia

Bibliografía

Sanmartino, M. (Coordinación). (2015). *Hablamos de Chagas. Aportes para (re) pensar la problemática con una mirada integral*. Contenidos: Amieva, C., Balsalobre, A., Carrillo, C., Marti, G., Medone, P., Mordeglia, C., Reche, V.A., Sanmartino, M., Scazzola, M.S. Buenos Aires: CONICET.

La Plataforma de Chagas en Bolivia: modelo de trabajo en red, una experiencia en desarrollo

Mirko Rojas (1), María Jesús Pinazo (2), Ruth Saravia (1), Wilson García (1), Daniel Lozano (1), Joaquim Gascon (2), Faustino Torrico (1).

(1) Fundación CEADES, Cochabamba Bolivia.

(2) ISGlobal, Barcelona Centre International Health Research (CRESIB), Barcelona, Spain.

En Bolivia se estima que hay actualmente un millón de personas con infección por el *Trypanosoma cruzi* y más del 95% corresponde a adultos, por lo que la atención de estos pacientes constituye una prioridad. Desde el 2010, CEADES e ISGlobal, con apoyo de la AECID, implementó seis Centros Plataforma de Atención Integral a los Pacientes con Chagas en los departamentos de Cochabamba, Chuquisaca y Tarija, reconocidos por el Ministerio de Salud de Bolivia como el modelo de elección para la atención protocolizada y de calidad, que debe de ser implementado en los diferentes niveles de atención del Sistema Nacional de Salud para mejorar el acceso al diagnóstico y tratamiento de los pacientes, basándose en criterios contrastados y en evidencia generada.

A partir del 2015, se viene adecuando el modelo asistencial protocolizado en las estructuras del Servicio Nacional de Salud, conformando una red de atención de la enfermedad en los departamentos de Cochabamba, Chuquisaca, y el Chaco tarijeño, con referencia y contrareferencia a los Centros de la Plataforma de Chagas y hospitales de segundo y tercer nivel del Servicio Nacional de Salud.

La implementación de la Red de Chagas en los centros de salud de atención primaria siguió la siguiente metodología de acción:

1. Reunión de socialización de la Red de Chagas con personal de los centros de salud;
2. Diagnóstico situacional del centro de salud;
3. Pasantía del personal de salud (médico, bioquímico y enfermera);
4. Entrega de la carpeta Chagas;
5. Conformación del equipo de Chagas en el centro de salud;
6. Organización de los flujogramas de atención;
7. Garantizar medicamentos y reactivos mediante el municipio;
8. Inicio del Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia entomológica;
9. Seguimiento de la información generada en los centros de salud;
10. Participación en Comités y Mesas de Salud.

En las medidas de sostenibilidad se implementan:

11. Firma de convenios interinstitucionales, y
12. Supervisión, monitoreo y generación de flujos de la información.

Ponencia

En el departamento de Cochabamba, de 20 centros de salud seleccionados para integrar la Red de Chagas (distribuidos en cuatro Redes de Salud de nueve municipios), se implementó 18 centros (90%). En el departamento de Chuquisaca, de diez centros de salud seleccionados para integrar la Red de Chagas, se implementó en nueve centros (90% de avance). Ocho centros de salud (cinco en Cochabamba y tres en Chuquisaca) que no estaban seleccionados, solicitaron su adherencia a la Red de Chagas. En la región del Chaco tarijeño está programado iniciar las actividades el 2017.

En la gestión 2016 (enero – octubre) la Red de Chagas Cochabamba tamizó 4.327 pacientes, de los cuales 715 (16,5%) resultaron positivos para Chagas. La Red de Chagas Chuquisaca tamizó 4.615 pacientes, de los cuales 1.127 (24,4%) resultaron positivos para Chagas.

Nueva generación de técnicas para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas: el caso del inmuno-ensayo de micropartículas quimioluminiscentes abott architect Chagas

New Generation of tests for the Serological Diagnosis of Chagas Disease: The Case of the Chemiluminescent Microparticle Immunoassay Abbott ARCHITECT Chagas

Alba Abras (1,2,3,#), Montserrat Gállego (1,2,#), Cristina Ballart (1,2), Pere Berenguer (3), Teresa Llovet (3), Mercedes Herrero (3), Silvia Tebar (1), Montserrat Portús (1), Joaquim Gascón (2), Carme Muñoz (3,4,5,#).

- (1) Secció de Parasitologia, Departament de Biologia, Sanitat i Medi Ambient, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Barcelona, España.
- (2) ISGlobal, Barcelona Centre for International Health Research (CRESIB), Barcelona, España.
- (3) Servei de Microbiologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.
- (4) Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.
- (5) Departament de Genètica i Microbiologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, España.

#Estos autores han contribuido de forma igual en el estudio.

Correspondencia

Alba Abras Feliu, Secció de Parasitologia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona, Av. Joan XXIII 27-31, 08028 Barcelona, España. Tlf.: +34 93 402 4502; Fax: +34 93 402 4504. Correo electrónico: alba_abras@hotmail.com

Becas y ayudas

Este estudio fue parcialmente financiado por el Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació de la Generalitat de Catalunya (ayuda nº 2014SGR026) y el Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau). El trabajo también contó con el apoyo de la Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades Tropicales (RICET, ayuda nº RD12/0018/0010) y la Red Española de Investigación de Patologías Infecciosas (REIPI, ayuda nº RD12/0015).

Los autores no tienen conflictos de intereses a declarar.

Introducción

El diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas requiere resultados coincidentes de dos técnicas y su interpretación puede ser complicada¹. Recientemente, se han desarrollado tests de nueva generación con gran potencial diagnóstico como ARCHITECT Chagas (Abbott Laboratories), un Inmuno-ensayo de Micropartículas Quimioluminiscentes (CMIA) poco evaluado hasta el momento²⁻⁵.

Nuestro objetivo fue valorar la utilidad de CMIA en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas crónica y en la infección congénita por *Trypanosoma cruzi*.

Métodos

Se analizaron 315 muestras de adultos de diferentes grupos de población. Los sueros fueron analizados por CMIA (Cut-off ≥ 1 S/CO), previa caracterización mediante ELISA *in house* con antígeno total (ELISAc)⁶ y ELISA con antígeno recombinante (Biokit) (ELISAr). En caso de discordancia se realizó un Western-blot (WB)⁷. También se obtuvieron muestras de 81 niños hijos de madres seropositivas que se siguieron durante aproximadamente un año. Se realizó PCR⁸ con la sangre y los sueros fueron analizados mediante IFI (Trinity Biotech), ELISAc, ELISAr, CMIA y WB. Se consideró un niño infectado cuando se obtuvo una PCR positiva o serología mantenida durante el primer año.

Resultados

En la población adulta, CMIA obtuvo 100% de sensibilidad y 97,6% de especificidad. De los seis resultados falsos positivos, cinco fueron reacciones cruzadas con *Leishmania* spp. y todos obtuvieron resultados < 5 S/CO. En el estudio de la población infantil, se detectaron cuatro infecciones congénitas. En los niños infectados, todas las técnicas fueron positivas y la cinética de IgG sólo se reducía tras tratamiento. En los niños no infectados se observó una clara tendencia a la negativización. Todos los métodos mostraron algún resultado positivo o en la zona gris a los nueve meses y CMIA aún mantuvo un resultado en la zona gris pasados los 12.

Conclusiones

CMIA es óptimo para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas crónica y permite el diagnóstico de la mayoría de muestras cuando se utiliza como única técnica. Sólo las muestras con resultados $\geq 0,8$ a ≤ 6 S/CO deben ser confirmadas. En el diagnóstico de la infección congénita, CMIA no es adecuado si se realiza una única determinación a los nueve meses. Por su elevada sensibilidad, se mantiene positivo durante más tiempo impidiendo diagnosticar o descartar la infección de manera precoz.

Palabras clave: enfermedad de Chagas, CMIA, países no endémicos

Keywords: Chagas disease, CMIA, non-endemic countries

Bibliografía

1. World Health Organization. Control of Chagas disease: second report of the WHO expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 2002; 905:1-109.
2. Praast G, Herzogenrath J, Bernhardt S, Christ H, Sickinger E. Evaluation of the Abbott ARCHITECT Chagas prototype assay. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 69:74-81.
3. Iborra-Bendicho MA, Albert-Hernández M, Márquez-Contreras C, Segovia-Hernández M. ARCHITECT Chagas: una nueva herramienta diagnóstica en la enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; 30:463-5.
4. Holguín A, Norman F, Martín L, Mateos ML, Chacón J, López-Vélez R, Pérez-Molina JA. Dried blood as an alternative to plasma or serum for *Trypanosoma cruzi* IgG detection in screening programs. *Clin Vaccine Immunol.* 2013; 20:1197-202.
5. Abras A, Gállego M, Llovet T, Tebar S, Herrero M, Berenguer P, Ballart C, Martí C, Muñoz C. Serological diagnosis of chronic Chagas disease: is it time for a Change? *J Clin Microbiol.* 2016; 54:1566-72.
6. Riera C, Vergés M, López-Chejade P, Pirón M, Gascón J, Fisa R, Gállego M, Portús M. Desarrollo y evaluación de una técnica ELISA con antígeno crudo de *Trypanosoma cruzi*. *Enf Emerg.* 2009; 11:22-9.
7. Riera C, Vergés M, Iniesta L, Fisa R, Gállego M, Tebar S, Portús M. Short report: identification of a Western blot pattern for the specific diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection in human sera. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 86:412-6.
8. Pirón M, Fisa R, Casamitjana N, López-Chejade P, Puig L, Vergés M, Gascón J, Gómez i Prat J, Portús M, Sauleda S. Development of a real-time PCR assay for *Trypanosoma cruzi* detection in blood samples. *Acta Trop.* 2007; 103:195-200.

Impacto de la co-infección por *strongyloides stercoralis* en la parasitemia de *Trypanosoma cruzi* en pacientes con enfermedad de Chagas

Impact of *Strongyloides Stercoralis* Coinfection in the *T. Cruzi* Parasitaemia in Chagas Disease Patients

Fernando Salvador (1), Elena Sulleiro (2), María Piron (3), Adrián Sánchez-Montalvá (1), Silvia Sauleda (3), Daniel Molina (1), Israel Molina (1).

- (1) Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. PROSICS Barcelona.
- (2) Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. PROSICS Barcelona.
- (3) Laboratorio de Seguridad Transfusional, Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña, Barcelona, España.

Correspondencia

Fernando Salvador, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. PROSICS Barcelona. Tlf.: 93 274 6251.
Correo electrónico: fmsalvad@vhebron.net

Introducción

Los helmintos tienen la capacidad de modular la respuesta inmune frente a otras infecciones o la respuesta a determinadas vacunas (1, 2). Previamente se ha observado que la coinfección por un helminto (*Strongyloides stercoralis* mayoritariamente) en pacientes con enfermedad de Chagas (EC) aumenta la probabilidad de tener una PCR de *Trypanosoma cruzi* en sangre periférica positiva (3). El objetivo del presente estudio es confirmar esta hipótesis en un mayor número de pacientes.

Métodos

Estudio observacional transversal, se incluyeron todos los pacientes con EC detectados durante el cribado de donaciones de sangre en el Banco de Sangre de Cataluña entre el 2005 y 2015. Se recogieron datos epidemiológicos y microbiológicos (PCR de *T. cruzi* en sangre periférica). Se remitió una muestra de suero de los individuos incluidos al laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron para la realización de una serología de *S. stercoralis*. Se consideró un resultado positivo si el índice de absorbancia era superior a dos. También se realizaron los análisis estadísticos considerando una serología positiva con un índice superior a 2,5, ya que en estudios previos se ha observado que de esta manera se consigue una especificidad del 100% para el diagnóstico de infección actual (4).

Resultados

Se incluyeron 202 individuos, con una edad mediana de 38 (18-62) años, 81 (40,1%) eran hombres. El país de procedencia mayoritario era Bolivia (156, 77,2%). Globalmente, 72 (35,6%) pacientes tuvieron una PCR de *T. cruzi* positiva. En cuanto a la serología de *S. stercoralis*, 22 (10,9%) participantes tuvieron una serología positiva. Los pacientes con serología de *S. stercoralis* positiva mostró un porcentaje de positividad de PCR de *T. cruzi* superior a los que tenían una serología negativa (54,5% versus 33,3%, $p=0.050$). Si se considera una serología positiva con un índice superior a 2,5, la diferencia encontrada fue todavía mayor (60% versus 33%, $p=0.017$).

Conclusiones

- La seroprevalencia de *S. stercoralis* en este grupo de pacientes con EC fue de 10,9%.
- El grupo de personas con EC seropositivas para *S. stercoralis* presentó un mayor porcentaje de positividad de PCR de *T. cruzi* que el grupo con serología negativa.

Palabras clave: *Trypanosoma cruzi*, enfermedad de Chagas, *Strongyloides stercoralis*.

Keywords: *Trypanosoma cruzi*, Chagas disease, *Strongyloides stercoralis*.

Bibliografía

1. Esen M, Mordmüller B, de Salazar PM, Adegnik AA, Agnandji ST, Schaumburg F, Hounkpatin AB, Brückner S, Theisen M, Bèlard S, Ngoa UA, Issifou S, Yazdanbakhsh M, Kremsner PG. Reduced antibody response against *Plasmodium falciparum* vaccine candidate antigens in the presence of *Trichuris trichiura*. *Vaccine*. 2012; 30: 7621-7624.
2. Hübner MP, Layland LE, Hoerauf A. Helminths and their implication in sepsis - a new branch of their immunomodulatory behaviour? *Pathog Dis*. 2013; 69: 127-141.
3. Salvador F, Sulleiro E, Sánchez-Montalvá A, Martínez-Gallo M, Carrillo E, Molina I. Impact of helminth infection on the clinical and microbiological presentation of Chagas diseases in chronically infected patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10: e4663.
4. Bisoffi Z, Buonfrate D, Sequi M, Mejia R, Cimino RO, Krolewiecki AJ, Albonico M, Gobbo M, Bonafini S, Angheben A, Requena-Mendez A, Muñoz J, Nutman TB. Diagnostic accuracy of five serologic tests for *Strongyloides stercoralis* infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8: e2640.

Poliartralgias como reacción adversa al tratamiento con benznidazol en pacientes con enfermedad de Chagas

Polyarthralgias as Adverse Reaction During Benznidazol Treatment in Patients with Chagas Disease

Elena Trigo Esteban, Marta Arsuaga Vicente, Marta Díaz Menéndez, Clara Crespillo Andújar, Fernando De la Calle Prieto.

Unidad de Medicina Tropical y del Viajero. Hospital La Paz- Carlos III.

Correspondencia

Marta Arsuaga Vicente. Calle Sinesio Delgado, 10.28029. Madrid. Hospital La Paz-Carlos III. Tlf.: 675 021 186. Correo electrónico: martaarsuaga@gmail.com

No se dispone de ninguna beca. No existen conflictos de interés.

Introducción

Las reacciones adversas (RA) del tratamiento con benznidazol son frecuentes (hasta 76%) la mayoría, reacciones cutáneas de hipersensibilidad (50%)¹. La ficha técnica² no refiere las poliartalgias como posible evento adverso, aunque están descritos en la literatura cuadros de artritis migratorias hasta en 2-36% de los pacientes^{3,4}. Éstas pueden ser muy invalidantes, habitualmente ceden suspendiendo el fármaco y con tratamiento sintomático.

Métodos

Se evaluaron los pacientes tratados con benznidazol en la Unidad de Medicina Tropical del Hospital La Paz-Carlos III (agosto-2014 a diciembre-2016). Se seleccionaron los pacientes con poliartalgias significativas durante el tratamiento.

Resultados

181 pacientes con Enfermedad de Chagas fueron tratados con benznidazol a dosis de 5mg/kg (repartido en 2 dosis; 60 días). Cinco pacientes (2,76%) presentaron poliartalgias significativas durante el mismo, sin datos de artritis. Todos eran de origen boliviano y se encontraban en fase crónica indeterminada. La mediana de días de tratamiento hasta la aparición de síntomas fue de 30 días. Tres pacientes suspendieron el tratamiento por impotencia funcional y dos finalizaron con tratamiento sintomático. La afectación articular se describe en la Tabla 1. Fueron tratados con AINE y/o corticoides, y retirada del benznidazol en los casos invalidantes, con resolución del cuadro en los cinco casos.

Conclusiones

Las artralgias durante el tratamiento con benznidazol son infrecuentes, pero pueden ser incapacitantes, llevando en la mayoría de los casos a la suspensión del fármaco. Se deben identificar y tratar precozmente estos síntomas para lograr una buena adherencia al tratamiento.

Palabras Clave: Poliartalgias, Enfermedad de Chagas, Benznidazole.

Keywords: Polyarthralgias, Chagas Disease, Benznidazole.

Casos	Sexo (edad*)	Dosis acumulada benznidazol hasta aparición de artralgias (mg)	Día de aparición de artralgias	Suspensión del tratamiento	Articulaciones afectadas	Simetría	Otras reacciones	Tratamiento recibido
1	Mujer [40]	17.100	40	No	Muñecas, codos, rodillas	Sí	Rash, angioedema, hipertransaminasemia	AINE+
2	Mujer [47]	18.000	30	No	MCF**	Sí	Rash	Prednisona
3	Varón [38]	9.300	30	Sí	MCF***, monoartritis rodilla derecha, hombros.	Sí (salvo en rodillas)	No	Paracetamol, AINE+, prednisona
4	Mujer [51]	8.500	30	Sí	Hombros, codos, MCF**	Sí	No	Prednisona
5	Mujer [49]	8.000	20	Sí	Hombros, rodillas, MCF**, tobillos	Sí	Neuropatía	Prednisona, AINE+

*Edad en años

** MCF= Articulaciones metacarpofalángicas

+ AINE = Antiinflamatorios no esteroideos.

Bibliografía

1. Aldasoro E, Pinazo MJ, Oliveira I, Munoz J, Posada E, et al. Arthritis and benznidazole: more closely related than we thought. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Jan;59(1):727-9. doi:10.1128/AAC.04078-14.
2. Laboratorio ELEA: Abarax. Disponible en : <http://www.elea.com/uploads/Modules/Productos/abarax-501340-00.pdf>. Consultado el 15/01/2017.
3. Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, López-Chejade P, Gállego M, et al. Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Nov;54(11):4896-9. doi: 10.1128/AAC.00537-10.
4. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Treviño B, Serre N, et al. Toxic Profile of Benznidazole in Patients with Chronic Chagas Disease: Risk Factors and Comparison of the Product from Two Different Manufacturers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Oct;59(10):6125-31. doi: 10.1128/AAC.04660-14.

New Arylamino ketone-type Compounds as Highly Efficient Drugs for Chagas Disease Treatment in Murine Model

Nuevos compuestos de tipo arilaminocetona como fármacos altamente eficaces para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en modelo murino

Rubén Martín-Escolano (1), Silvia Pérez-Silanes (2), Clotilde Marín (1), Manuel Sánchez-Moreno (1).

(1) Departamento de Parasitología, Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs. GRANADA), Hospitales Universitarios de Granada/Universidad de Granada, Granada, España.

(2) Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Instituto de Salud Tropical, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

Corresponding author

Rubén Martín Escolano. Departamento de Parasitología, Facultad de Ciencias, Avenida de Fuente Nueva S/N, 18071, Granada, España. Phone: 605 411 633. E-mail: martinescolano@ugr.es

Funding sources

This work has been carried out with the financial support of Fundación Caja Navarra (Project n. 70314), the Institute of Tropical Health from the University of Navarra (Project API-2011/01), and financial support from the former Spanish Ministry of Science and Innovation (MICINN) and now from the Ministry of Economy and Competitiveness (MINECO) (project Consolider Ingenio CSD2010-00065). R.M-E. is grateful for a FPU Grant (FPU14/01537) from the Ministry of Education of Spain.

The authors declare no competing financial interest.

Introduction

Chagas disease is a neglected tropical disease strongly linked to low socioeconomic factors in Latin America countries and it is caused by the protozoa parasite *Trypanosoma cruzi*.^{1,2} In addition, migration and travelling have extended the distribution to other continents, with 6-7 million persons infected worldwide.³ Nowadays, the two drugs recommended, Benznidazole and Nifurtimox, reduce parasitism during the acute and early Chagas disease stage, but the efficacy during the chronic phase is limited.^{4,5} Moreover, the efficacy of these drugs varies according to the geographical area, likely due to differences in drug susceptibility among different *T. cruzi* strains. Therefore, there is an urgent need to continue with the research for the discovery of novel therapeutic alternatives.⁶

We present a series of arylamino ketone derivatives (Table 1) as means of identifying new drugs to treat Chagas disease in the acute phase with greater activity, less toxicity and with a larger spectrum of action than that corresponding to the reference drug benznidazole.

Methodology

Their trypanocidal effects were evaluated through the determination of IC₅₀ values, and cytotoxicity was tested against mammalian cells (Vero cells) (Table 2, Table 3). The mechanism of action was elucidated at metabolic and ultrastructural levels by ¹H-NMR (Figure 1), and finally the study was completed by testing their activity as potential Fe-Superoxide dismutase inhibitor (Figure 2) and docking study (Figure 3). High-selectivity indexes observed in vitro were the basis for later in vivo assays in BALB/c mice, where the parasitemia were quantified by fresh blood examination (Figure 4) and the assignment of a cure was tested by PCR (Figure 5) and reactivation of blood parasitemia levels after immunosuppression (Figure 6).

Results

Indexes of high selectivity found in vitro formed the basis for later in vivo assays in BALB/c mice. Murine model results show that compounds 3, 4, 7 and 10 induced a remarkable decrease in parasitemia levels in acute phase and the parasitemia reactivation following immunosuppression, and curative rates were higher than Benznidazole.

Conclusions

These high anti-parasitic activities allow us to point out these compounds as interesting molecules for developing of an affordable anti-Chagas agent.

Keywords: Chagas disease, Chemotherapy, Murine model

Palabras clave: Enfermedad de Chagas, Quimioterapia, Modelo murino

Bibliografía

1. Romanha, A. J.; Castro, S. L.; Soeiro Mde, N.; Lannes-Vieira, J.; Ribeiro, I.; Talvani, A.; Bourdin, B.; Blum, B.; Olivieri, B.; Zani, C.; Spadafora, C.; Chiari, E.; Chatelain, E.; Chaves, G.; Calzada, J. E.; Bustamante, J. M.; Freitas-Junior, L. H.; Romero, L. I.; Bahia, M. T.; Lotrowska, M.; Soares, M.; Andrade, S. G.; Armstrong, T.; Degraeve, W.; Andrade Zde, A. In vitro and in vivo experimental models for drug screening and development for Chagas disease. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2010, 105, 233-238.
2. Rassi, A., Jr.; Rassi, A.; Marin-Neto, J. A. Chagas disease. *Lancet* 2010, 375, 1388-1402.
3. WHO. Chagas disease (American trypanosomiasis). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>
4. De Andrade, A. L.; Zicker, F.; de Oliveira, R. M.; Almeida Silva, S.; Luquetti, A.; Travassos, L. R.; Almeida, I. C.; de Andrade, S. S.; de Andrade, J. G.; Martelli, C. M. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996, 348, 1407-1413.
5. Prata, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect. Dis.* 2001, 1, 92-100.
6. Bermudez, J.; Davies, C.; Simonazzi, A.; Real, J. P.; Palma, S. Current drug therapy and pharmaceutical challenges for chagas disease. *Acta Trop.* 2016, 156, 1-16.

Figures and tables

Table 1. Relationship of synthesized compounds.

Code	Ar ₁	amine	Ar ₂
1			<i>p</i> -trifluoromethylphenyl
2			<i>p</i> -chlorophenyl
3			<i>p</i> -nitrophenyl
4			<i>p</i> -trifluoromethylphenyl
5			<i>p</i> -chlorophenyl
6			<i>p</i> -nitrophenyl
7			<i>p</i> -fluorophenyl
8			Benzyl
9			3-fluorobenzyl
10			4-nitro-2-trifluoromethylphenyl
11			3-trifluoromethylphenyl
12			<i>p</i> -chlorophenyl
13			4-chloro-2-methoxyphenyl
14			<i>p</i> -trifluoromethylphenyl
15			<i>p</i> -nitrophenyl
16			<i>p</i> -fluorophenyl
17			<i>p</i> -trifluoromethylphenyl
18			<i>p</i> -chlorophenyl
19			<i>p</i> -nitrophenyl
20			<i>p</i> -fluorophenyl

Comunicación oral

Table 2. *In vitro* activity and toxicity for the 20 arylaminoketone derivatives on extra- and intracellular forms of *Trypanosoma cruzi* strains.

Comp.	Activity IC ₅₀ (μM) ^a <i>T. cruzi</i> Arequipa strain			Activity IC ₅₀ (μM) ^a <i>T. cruzi</i> Tulahuen strain			Activity IC ₅₀ (μM) ^a <i>T. cruzi</i> SN3 strain			^b Vero cells toxicity IC ₅₀ (μM)
	Epim. forms	Amast. forms	Trypom. forms	Epim. forms	Amast. forms	Trypom. forms	Epim. forms	Amast. forms	Trypom. forms	
BZN	15.8±1.1	23.7±4.6	12.6±1.3	18.7±1.1	21.7±4.6	12.8±0.7	15.8±1.1	23.3±4.6	6.2±0.7	13.6±0.9
1	21.9±1.3	19.3±1.4	32.3±1.5	48.2±4.0	8.1±0.7	6.6±0.3	40.6±3.6	21.4±1.7	43.2±3.5	236.9±12.6
2	30.6±2.0	25.3±1.8	31.4±1.3	42.3±3.6	10.1±0.3	12.8±0.9	23.6±1.4	26.3±1.9	43.2±4.0	157.2±6.8
3	77.7±3.1	11.7±1.8	35.9±2.5	35.5±2.8	19.8±1.3	0.5±0.1	41.4±3.5	20.7±0.9	18.6±2.1	1710.4±69.8
4	51.7±6.8	27.9±4.7	13.9±0.6	14.0±0.9	25.8±2.1	45.8±3.5	10.1±0.6	8.7±0.7	6.6±1.1	896.0±45.7
5	28.5±0.8	13.2±2.5	9.6±0.4	9.6±0.4	14.8±0.8	21.8±1.5	30.1±1.3	17.6±1.5	19.6±1.3	245.7±12.5
6	36.6±2.5	19.8±1.9	43.3±2.5	48.1±3.7	8.8±0.8	52.4±2.3	39.4±1.2	16.3±1.2	4.1±0.3	553.7±14.3
7	30.7±1.1	12.7±2.1	0.3±0.2	0.4±0.0	4.9±1.0	1.9±0.5	12.3±1.0	7.9±0.6	5.1±0.3	758.6±59.7
8	29.7±2.3	31.7±2.6	43.3±2.5	30.1±1.3	21.7±1.6	32.3±2.9	42.5±3.3	18.7±1.4	20.8±1.3	129.8±8.8
9	86.7±4.6	22.6±1.3	39.5±3.1	28.9±1.3	20.±1.2	27.3±1.2	53.9±3.6	32.0±2.0	86.3±5.1	70.8±4.6
10	26.0±0.8	10.8±0.9	20.3±1.8	50.3±3.7	22.8±1.3	2.5±0.6	179.2±6.7	72.9±2.3	33±2.5	2846.3±123.8
11	28.0±1.7	18.6±1.7	26.8±1.9	28.0±1.7	20.2±0.9	22.3±1.4	12.8±0.6	5.7±0.3	4.6±0.2	4.8±0.9
12	14.1±0.8	10.0±0.4	46.9±3.6	28.0±2.0	7.7±0.3	22.3±0.7	24.1±1.6	16.3±0.6	21.8±1.5	65.8±1.8
13	2.5±0.3	0.8±0.1	0.7±0.01	4.7±0.3	2.0±1.0	2.3±1.0	21.2±1.1	24.2±1.6	37.5±2.2	1379±6.6
14	1.23±0.2	2.6±1.4	8.3±2.1	4.2±0.1	20.5±1.2	6.6±1.2	15.3±1.3	8.3±0.4	36.5±2.2	30.1±2.6
15	3.4±0.7	5.4±1.3	3.9±0.6	6.9±0.5	8.6±0.7	6.9±1.7	27.7±1.6	20.3±1.8	26.4±2.1	74.3±5.3
16	49.0±4.1	23.9±1.6	24.6±1.3	27.6±1.6	20.3±1.7	25.5±0.9	24.1±0.6	12.4±0.8	10.7±1.1	102.8±4.7
17	50.6±2.8	27.9±2.6	21.8±1.5	21.8±1.3	17.6±1.6	23.7±3.2	17.8±0.8	13.0±1.1	14.2±0.8	48.7±3.5
18	2.5±1.0	1.7±0.4	46.3±4.3	69.1±4.9	11.2±0.7	29.3±1.8	12.6±0.7	6.2±0.7	16.8±1.3	0.3±0.0
19	1.4±0.5	1.2±0.2	0.58±0.1	15.6±2.0	11.6±0.7	0.08±0.0	18.8±1.4	11.4±0.8	50.9±2.3	275.8±17.2
20	97.0±6.3	22.4±1.2	34.6±2.6	199.5±13.1	22.3±1.4	56.3±3.1	17.6±1.2	14.8±0.8	63.4±4.2	322.8±30.1

Results are averages of four separate determinations. a IC₅₀: is the concentration required to give 50% inhibition, calculated by linear regression analysis from the Kc values at the concentrations employed (1 to 2000 μM). b Against Vero cells after 72 h of culture

Comunicación oral

Table 3. *In vitro* toxicity and selectivity index for the 20 arylaminoketone derivatives on extra- and intracellular forms of *Trypanosoma cruzi* strains.

Comp.	Selective Index ^c <i>T. cruzi</i> Arequipa strain			Selective Index ^c <i>T. cruzi</i> Tulahuén strain			Selective Index ^c <i>T. cruzi</i> SN3 strain			Vero cells toxicity IC ₅₀ (μM)
	Epim. forms	Amast. forms	Trypom. forms	Epim. forms	Amast. forms	Trypom. forms	Epim. forms	Amast. forms	Trypom. forms	
BZN	0.9	0.6	0.9	0.8	0.6	1.1	1.2	0.6	0.5	13.6±0.9
1	11 [12]	12 [20]	7 [8]	5 [6]	29 [49]	36 [33]	6 [5]	11 [18]	6 [11]	236.9±12.6
2	5 [6]	6 [10]	5 [6]	4 [5]	16 [26]	12 [10]	7 [6]	6 [10]	4 [7]	157.2±6.8
3	22 [25]	146 [244]	48 [53]	48 [60]	86 [144]	3420 [3109]	41 [34]	83 [138]	92 [184]	1710.4±69.8
4	17 [19]	32 [53]	864 [72]	64 [80]	35 [58]	20 [19]	89 [74]	103 [172]	136 [271]	896.0±45.7
5	9 [10]	19 [31]	26 [28]	26 [32]	17 [28]	11 [10]	8 [7]	14 [23]	12 [25]	245.7±12.5
6	15 [17]	28 [35]	13 [14]	11 [19]	63 [105]	11 [10]	14 [12]	34 [57]	135 [270]	553.7±14.3
7	25 [27]	60 [99]	2528 [2810]	1896 [3160]	155 [258]	399 [333]	62 [51]	96 [160]	149 [299]	758.6±59.7
8	4 [5]	4 [7]	3 [3]	4 [5]	6 [10]	4 [4]	3 [2]	7 [12]	6 [12]	129.8±8.8
9	1 [1]	3 [5]	2 [3]	2 [3]	3 [6]	3 [2]	1 [1]	2 [4]	1 [1.6]	70.8±4.6
10	109 [122]	263 [439]	140 [156]	57 [78]	125 [208]	1138 [1035]	16 [14]	39 [65]	87 [172]	2846.3±123.8
11	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [1]	1 [2]	4.8±0.9
12	5 [5]	7 [11]	1 [2]	2 [3]	8 [14]	3 [3]	3 [2]	4 [7]	3 [6]	65.8±1.8
13	55 [61]	172 [287]	197 [219]	30 [37]	69 [115]	60 [55]	6 [5]	6 [9]	4 [7]	137.9±6.6
14	24 [27]	12 [19]	4 [4]	7 [8]	1 [2]	5 [4]	2 [2]	4 [6]	1 [2]	30.1±2.6
15	22 [24]	14 [23]	19 [21]	11 [13]	9 [14]	11 [10]	3 [2]	4 [6]	3 [6]	74.3±5.3
16	2 [2]	4 [7]	4 [5]	4 [5]	5 [8]	4 [4]	4 [4]	8 [14]	10 [19]	102.8±4.7
17	1 [1]	2 [3]	2 [2]	2 [3]	3 [5]	2 [2]	3 [2]	4 [6]	3 [7]	48.7±3.5
18	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0.3±0.0
19	197 [219]	230 [383]	552 [528]	18 [22]	16 [26]	3447 [3134]	15 [12]	24 [40]	5 [11]	275.8±17.2
20	3 [4]	14 [24]	9 [10]	2 [2]	14 [24]	6 [5]	18 [15]	22 [36]	5 [10]	322.8±30.1

^cSelectivity index = IC₅₀ Vero cells toxicity/IC₅₀ activity on extracellular or intracellular forms of the parasite. In brackets: number of times the compound SI exceeded the reference drug SI.

Figure 1. Variation percentages in the area of the peaks corresponding to excreted catabolites by *Trypanosoma cruzi* epimastigotes in the presence of compounds 3, 4, 7 and 10 at their IC25 compared to a control sample after 96 h of incubation.

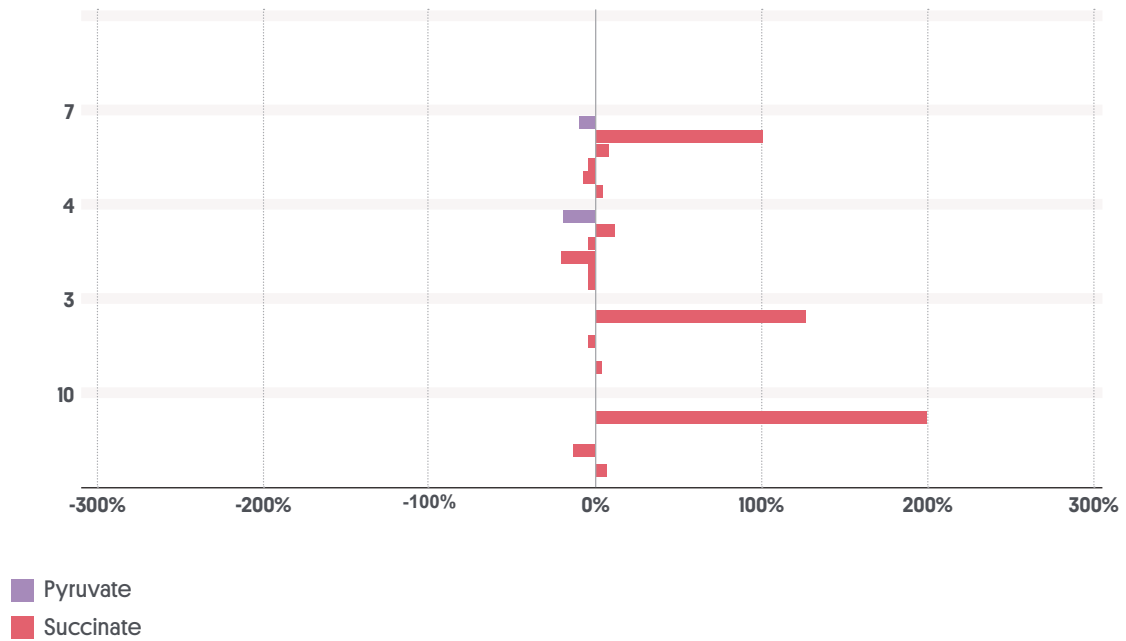
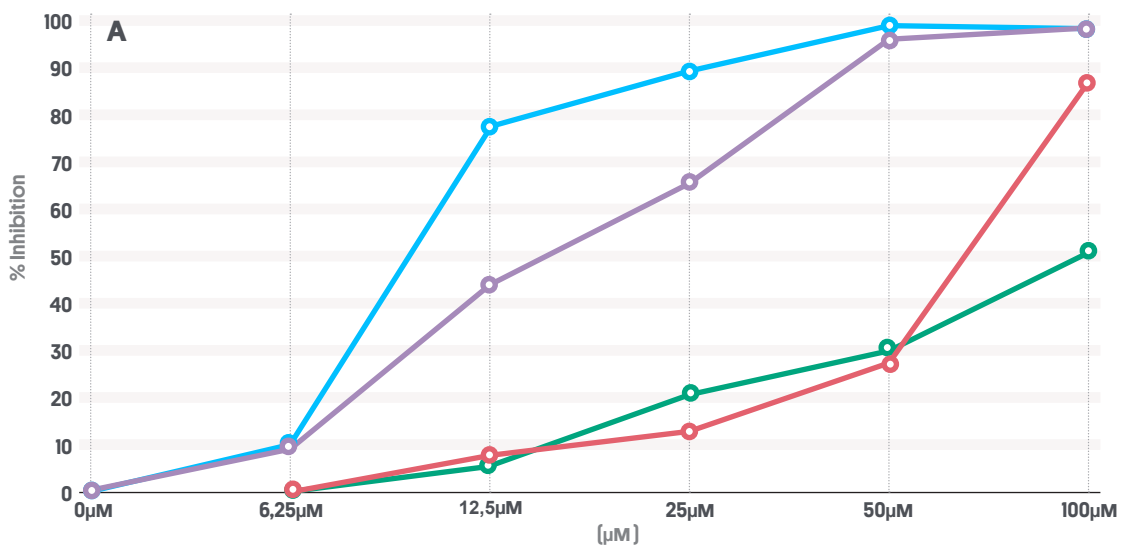
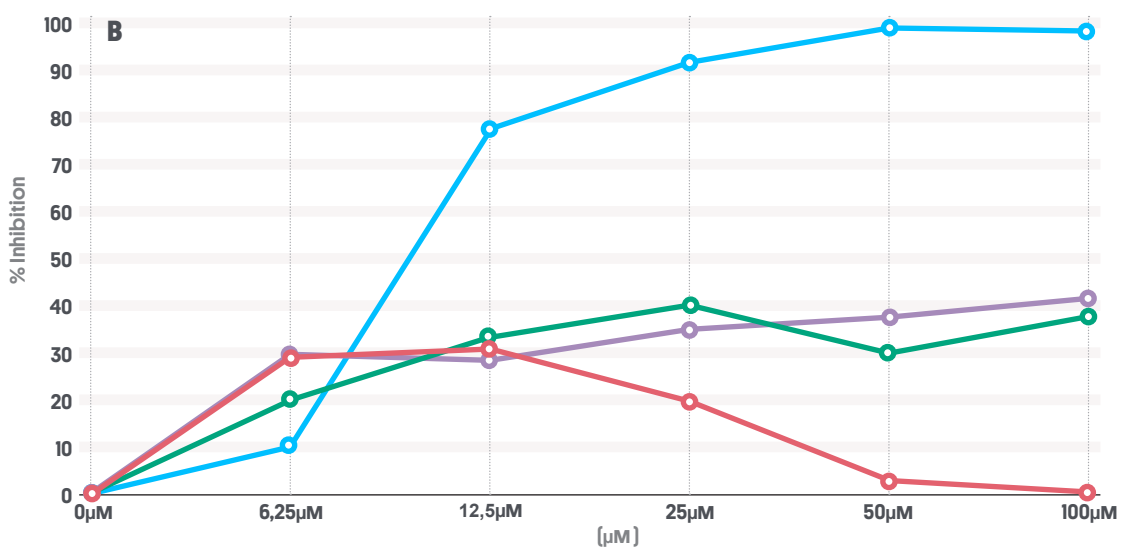


Figure 2. A) *In vitro* inhibition [%] of Fe-SOD from *Trypanosoma cruzi* epimastigotes for compounds [activity 25.4 ±3.1 U/mg]. B) *In vitro* inhibition [%] of CuZn-SOD from human erythrocytes for compounds [activity 23.36±2.5 U/mg]. Differences existing between the activities of the control homogenate and the sample incubated with compounds were obtained according to the Newman-Keuls test. Values are the average of three separate rate determinations.



IC₅₀
 ■ 3.- 7,8 µM ■ 4.- 101,9 µM ■ 7.- 16,8 µM ■ 10.- 71,1 µM



IC₅₀
 ■ 3.- 46,6 µM ■ 4.- 206 µM ■ 7.- 215 µM ■ 10.- --- µM

Figure 3. Docking results for the binding of benzothiophenes derivatives 3 [up-left], 4 [down-left], 7 [up-right] and 10 [down-right] to the *Trypanosoma cruzi* Fe-SOD [a] and the human CuZn-SOD [b] enzymes. In the center, an image of the entire enzyme with the compounds binding at the top of the dimer interface is shown. Residues forming the inhibitor binding site are shown. Color scheme: oxygen [red], nitrogen [blue], sulfur [yellow], carbon [pale pink for compound 3, orange for compound 4, blue for compound 7 and magenta for compound 10. For the proteins, one monomer is shown in green and the other in yellow]. The ions are shown as spheres. Figures were created with The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.8 Schrödinger, LLC.

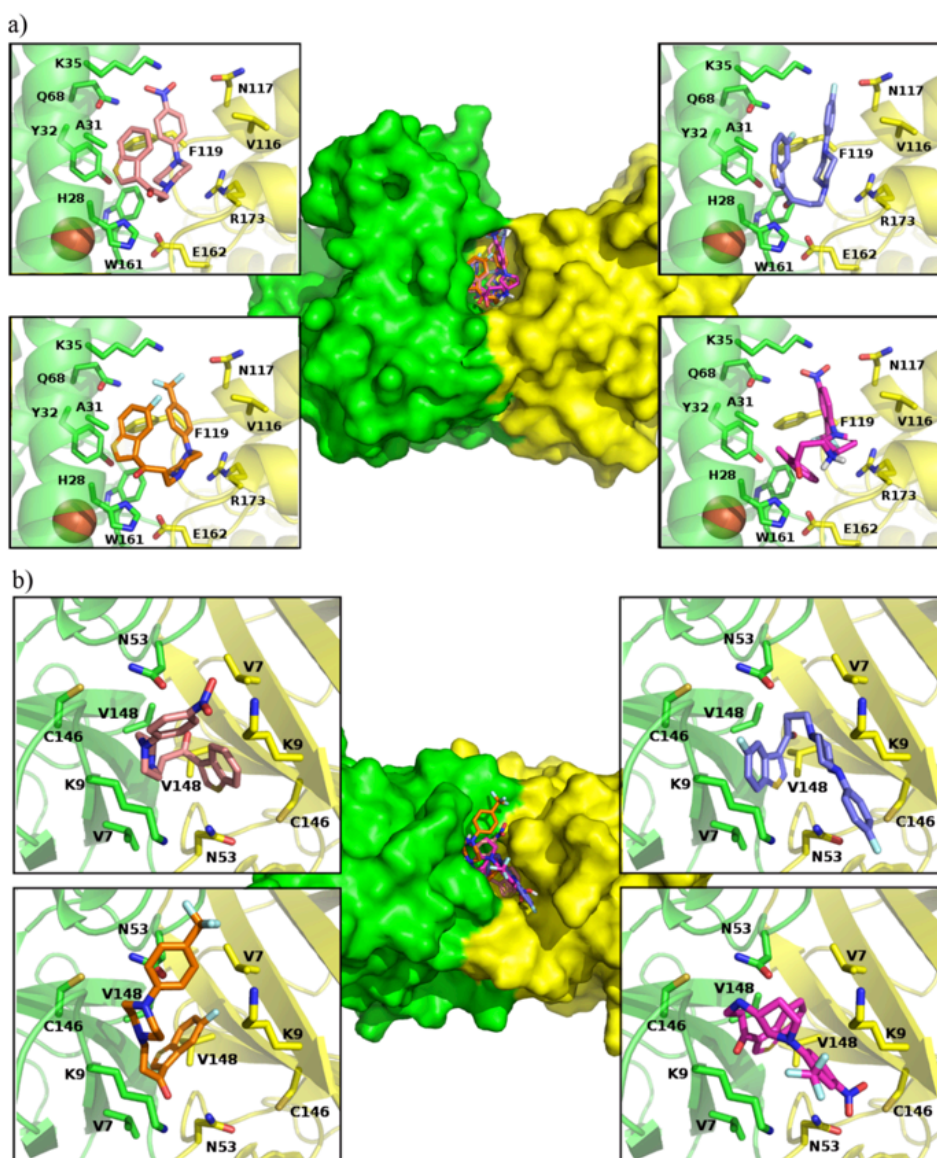


Figure 4. Parasitemia in the murine model of acute CD. In [-±] control, [-±] BZN, [-±] compound 3, [-±] compound 4, [-±] compound 7 and [-±] compound 10. All the compounds were administered by the oral route with 100 mg/kg of body mass of each compound. Values are the means of the results for six mice ± standard deviation. Grey shade represents the treatment days.

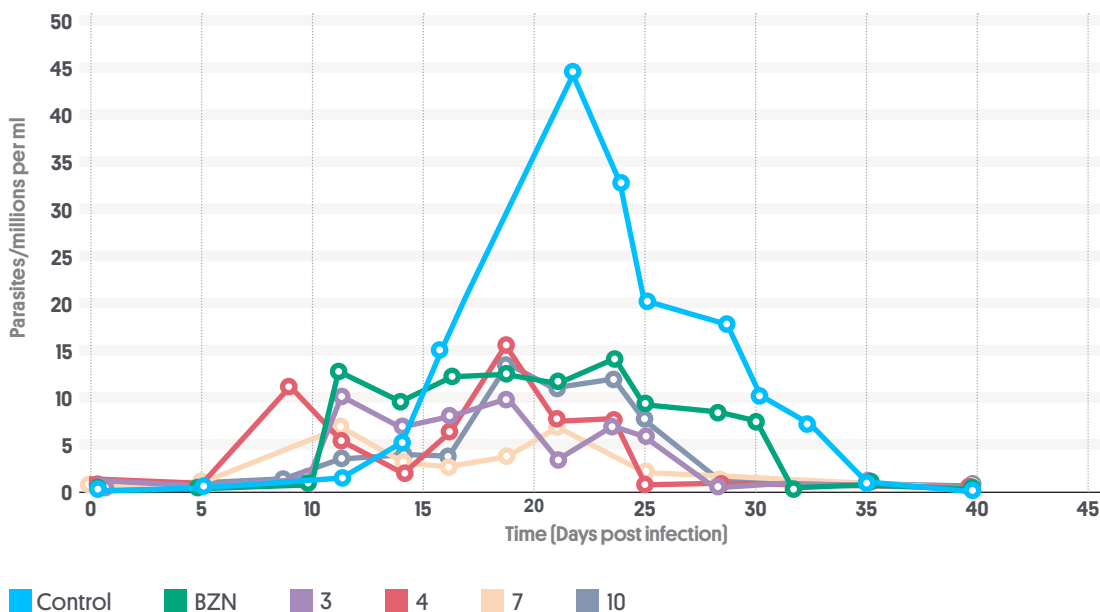


Figure 5. Polymerase chain reaction [PCR] analysis of the 8 target organs on day 120 after infection. Lanes: M, base pair marker; 1: PCR negative control; 2: PCR positive control; 3: PCR adipose tissue; 4: PCR brain tissue; 5: PCR heart tissue; 6: PCR esophagus tissue; 7: PCR stomach tissue; 8: PCR bone marrow tissue; 9: PCR muscle tissue; 10: PCR lung tissue. * This means that 1/6 of the corresponding organ PCR products showed 300 bp band on electrophoresis.

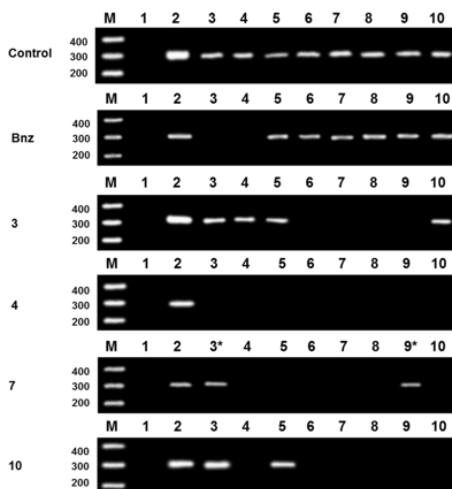
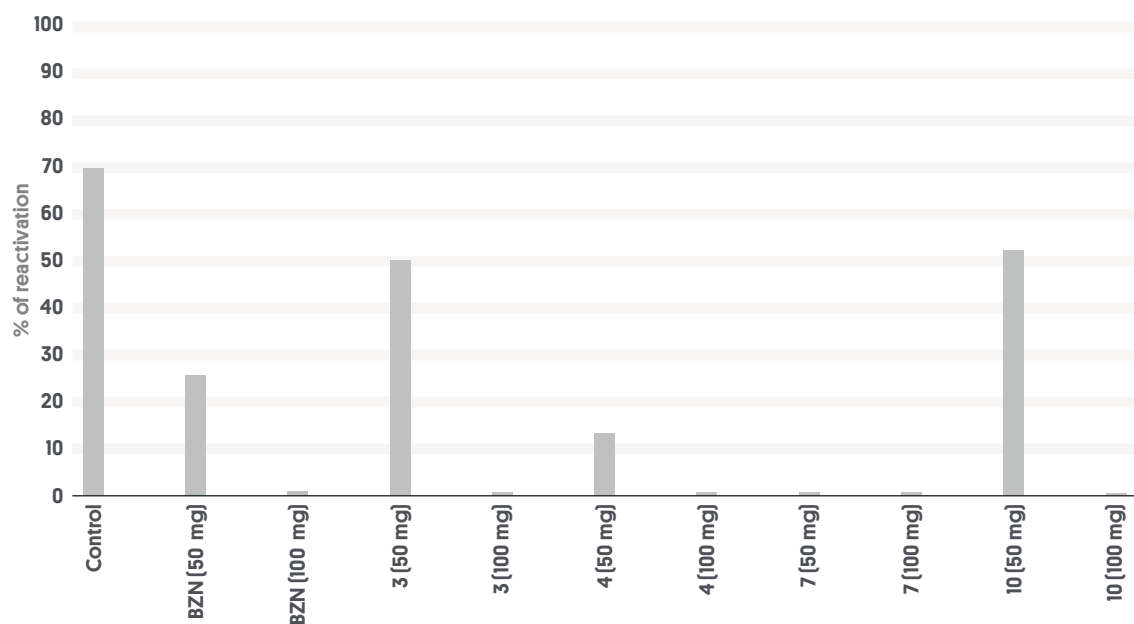


Figure 6. Immunosuppression in vivo assay for mice untreated and treated with 100 mg/kg of body mass of BZN, 3, 4, 7 and 10. Figure shows the reactivation of blood parasitemia after the immunosuppression cycles by fresh blood containing to the peak day parasitemia during acute phase.



The Course “Talking about Chagas Disease with Artscience” and the Creation of the Rio Chagas Association: A Deployment of the Selenium Project

Luciana R. Garzoni, Marcelo Mendes, Fernanda Sant’Ana, Marcos José de Azevedo, Anunciata Sawada, Valéria Trajano, Marcus Vinicius Matraca, Tania Araújo-Jorge.

Laboratório de Inovações, Ensino e Bioprodutos – Instituto Oswaldo Cruz-Fiocruz. Av. Brasil, 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil.

Corresponding author

largarz@ioc.fiocruz.br and taniaaj@ioc.fiocruz.br

Supported by:

CNPq, FAPERJ, ASFOC/Fiocruz, POM/Fiocruz

Introduction

Chagas disease (CD) is a neglected disease caused by *Trypanosoma cruzi* that affects about seven million people in the world. It is a silent disease because 70% of people in the chronic phase do not present clinical symptoms. Problems with the production of Benznidazole prevented many people from getting access to the etiological treatment. It is the mostly used drug worldwide. We conducted a clinical trial to study the effect of oral supplementation with selenium on the progression of Chagas cardiomyopathy, which affects ~20% of infected people.

Methods

The patients in this project were invited to attend the first edition of our extension course called “Talking about Chagas Disease with ArtScience” that occurs monthly and completed one year recently. The course was created not only for the patients but also for people affected by CD, including family and friends. Our course is based on the ArtScience program that stimulates the creative analysis, critical thinking for solving real-life problems and collaborative skills for solving challenges. By means of symbolic objects using processes of self-expression such as 5D sculptures, it was possible to discuss aspects of feelings and necessities of people living with CD.

Results

The discussions reached a high maturity grade and the group formed an association after an assembly composed by 70 people: the *Rio Chagas Association*, aiming of expanding the voice of affected people with CD. The president of the association, who is a patient, has participated of discussion tables in important forums including that of Findechagas, FioChagas, DNDi and MEDTROP 2016. She debated aspects concerning affected people in the course, including diagnosis and treatment difficulties and the benefit of a humanized treatment.

Póster

Conclusions

The creation of the association was an expressive result of the course, showing that the ArtScience program is a robust skill to work the empowerment of people suffering with neglected diseases.

Keywords: Chagas disease, ArtScience, Rio Chagas Association.

Chagas Disease Perception and Prevalence in the Community in Geneva, Switzerland

Marina Gold (1), Miriam Navarro (1), Maria Teresa Cardenas (2), Oscar Montoro (2), Pedro Albajar Vinas (3), Gaelle Martinez (4) and Yves Jackson (5).

- (1) Fundación Mundo Sano.
- (2) Association Aswisschagas.
- (3) Department of control of neglected tropical diseases, World Health Organization, Geneva.
- (4) Entraide Protestante Geneva (EPER).
- (5) Geneva University Hospitals and University of Geneva.

Introduction

Questions arise about the extent to which Chagas Disease (CD) represents a health concern in communities at risk in Europe. We aimed at assessing the prevalence and perception of CD in one affected community in Geneva, Switzerland.

Methods

During a CD community meeting, we conducted a survey and proposed serological testing. Community social and health workers encouraged participants to fill in the questionnaire which explored: 1) the degree of knowledge about CD; 2) the epidemiological exposure to the disease; and 3) the respondents' CD health perceptions.

Results

Around 80 persons attended the event of which 39 performed the screening test. Most were middle aged women (79.5%) of Bolivian origin (87.2%). Two (5.1%) were seropositive and could be clinically managed at the local hospital.

Forty-two responded to the questionnaire. While most were of working age, 31% were currently unemployed. Those migrating from Bolivia were mostly (64%) from rural areas, and 45% reported contacts with the vector in the past. Forty percent had family members affected by CD and 4 (9.5%) knew they were themselves carriers of CD.

Regarding routes of transmission, 89% mentioned the vector, 58% blood transfusion, 45% the congenital route, and 30% organ donation. Conversely, 48% and 53% did not know that CD is not transmitted sexually or through cohabitation.

In terms of life priorities, 83.3% responded 'good health', 73.8% 'taking care of the family', and 64.3% 'employment'. Nutrition was perceived as the most important determinant of health, followed by exercise. Good sleep, money and education were perceived as the least important determinants.

Discussion

Prevalence was lower than previously found in Geneva. Our data confirmed the common misconceptions surrounding CD, and indicated that health was an important element of people's daily concerns, but that it was constantly negotiated with other social and economic demands, such as family commitments and employment.

These findings suggest ample room for improvement both in terms of capacitating the community in regards to CD literacy but also of allowing the healthcare system to respond in a more culturally sensitive way to immigrant's health needs.

Conocimiento de la enfermedad de Chagas en estudiantes de grado en medicina y otras disciplinas sanitarias y en médicos en formación

Knowledge of Chagas Diseases in students of Grade of Medicine and Others Sanitarian Disciplines, and Physician in Training

José M. Ramos-Rincón (1,2) , Carlos Martorell (1), Ana I. López-Amorós (1), Rafael León-Allorcca (2), Gala Sánchez-Sánchez (2), Diego Torrús-Tendero (1,2), Miriam Navarro (3).

(1) Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Campus de Sant Joan d'Alacant, Alicante, España.

(2) Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España.

(3) Fundación Mundo Sano, España.

Correspondencia

José Manuel Ramos, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Campus de Sant Joan d'Alacant, Alicante. Carretera de Valencia s/n. 03550 Sant Joan d'Alacant. Alicante. Tlf.: +34 96 591 9449. Correo electrónico: jramosrincon@yahoo.es

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Introducción

La enfermedad de Chagas (EC) es una enfermedad parasitaria endémica en países continentales de Latinoamérica. Al ser una enfermedad reciente en nuestro entorno, el grado de conocimiento puede que sea menor de lo esperado como recoge otros estudios realizados en España.^{1,2} Elaboramos una encuesta que para medir el grado de conocimiento de la EC en estudiantes de medicina (EM), médicos internos residentes (MIR) en formación y estudiantes de otros grados (EOG) en ciencias de la salud.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal en tres escenarios: a) a través de un cuestionario online a los EM de sexto de la Universidad Miguel Hernández (UMH) (enero del 2016); b) a través de un cuestionario en papel a los asistentes a las V Jornadas de Cooperación de la UMH (celebrado 10 y 11 de marzo 2016) ; y c) a los MIR de cuarto año de la Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de la provincia de Alicante que asistieron a un curso de formación en la patología del inmigrante (mayo 2016). La encuesta estaba formada por 33 ítems repartidos en 6 bloques de preguntas.

Resultados

Se realizó la encuesta a 48 EM, 48 MIR y 41 EOG. De las contestaciones cabe destacar cuando se le preguntaba: ¿la EC es endémica en América?, contestaron afirmativamente: 40,9% EM / 47,6% MIR / 12,4% EOG; ¿la EC se puede transmitir por la insecto? contestaron afirmativamente: 93,8%EM/ 95,8%MIR / 56,1%EOG; ¿la EC se puede transmitir durante el embarazo? contestaron afirmativamente: 39,6%EM, 50%MIR / 29,3%EOG; ¿es posible que la EC pueda transmitirse en España?, contestaron afirmativamente: 72,9%EM/ 48,8%MIR / 26,8%EOG; ¿la EC puede afectar al corazón y al intestino? contestaron afirmativamente: 72,9% y 54,2%EM / 91,7% y 85,4% MIR / 22,0% y 11,8%EOG, respectivamente; ¿Es posible tratar la EC?, contestaron afirmativamente: 72,9%EM / 87,5 MIR / 39%EOG.

Conclusión

La encuesta nos debe animar a reforzar el conocimiento sobre la EC a los futuros médicos y profesionales de la salud, así como en médicos en formación, como sugieren otros estudios realizados en facultativos en España

Palabras clave: Enfermedad de Chagas, Estudiantes, Encuesta, Conocimiento

Bibliografía

1. Muñoz-Vilches MJ, Salas-Coronas J, Gutiérrez-Izquierdo MI, et al. [Health professionals' knowledge on Chagas disease in the province of Almeria, Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. 2013;87 :267-75.
2. Claveria I, Caro J, Ouaraab H, et al. Knowledge about Chagas disease of patients and health professionals in a non-endemic areas: are there differences?. *Trop Med Int Health* 2015; 20 (Suppl. 1), 1–147.

¡Pasa la voz!

Leonardo de la Torre-Ávila (1), Eva Muñoz-Valda (2), Elizabeth Posada (1), Pau Rubio (1), Beatriz Fiestas (1), Anne-Sophie Gresle (1), Aina Casellas (1), Carmen Subira (1), María-Jesús Pinazo (1,3), Joaquim Gascon (1,3), Silvia Moriana (1,4).

(1) Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal).

(2) Universitat Autònoma de Barcelona.

(3) Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

(4) Coalición Global de la Enfermedad de Chagas.

Con el apoyo de la Agència Catalana de Cooperació al Desenvolupament. “Nominee for the European Foundations Award for Responsible Research & Innovation 2016”.

Introducción

El trabajo que se describe formó parte del proyecto “Passar la veu contra el Chagas”, cuyos resultados están siendo sistematizados para: “Analizar cómo los determinantes sociales de la salud¹ expusieron a los latinoamericanos radicados en Cataluña contactados por las actividades (de un piloto de IEC realizado por el SSI del *Hospital Clínic*, entre noviembre de 2015 y octubre de 2016) hacia la enfermedad de Chagas y mediaron o median en su demanda de atención en Chagas”. En esta ocasión, presentamos únicamente los resultados del mencionado piloto de IEC.

Métodos y resultados

- Trabajo con los pacientes del SSI: 319 pacientes participaron y recibieron material IEC sobre Chagas (76% mujeres). 53 (91% mujeres) concretaron el “paso de voz” pues sus contactos fueron efectivamente atendidos en el servicio. La media fue de 2,1 “pasos de voz” por persona. Se cooperó en el incremento de 40,5% en el número de primeras visitas del servicio relacionadas al Chagas.
- Trabajo con asociaciones: Seis presentaciones con cinco asociaciones (culturales, religiosas) a través de un protocolo de acercamiento y cumplimiento de compromisos (123 asistentes, 57 primeras visitas efectivas).

¹ Los determinantes sociales de la salud que estudiaremos son: a) condicionantes económicos y laborales, b) lugar de origen y movilidad humana, c) género, d) educación, e) concepciones culturales y f) posibilidad de acceso a los sistemas de salud establecidos, entre otros determinantes.

Póster

- Otras actividades comunitarias, de investigación y de difusión: Dos grupos de discusión con pacientes y representante de la Asociación de Amigos de las Personas con Chagas de Barcelona (ASAPECHA), organizados en la línea con lo recogido en otras técnicas de investigación cualitativa (entrevistas, notas de observación en consulta). Cinco artículos de prensa (*La Vanguardia*, web y blog ISGlobal). Pacientes del proyecto participaron del encuentro “Qui té valors guanya: Guanyem al Chagas”. Más de 30 mensajes (*whatsapp*, *podcasts*) producidos por estudiantes (Universidad San Jorge, Zaragoza). Solicitud de diagnóstico y atención en Chagas por parte de asociación de residentes bolivianos en Zaragoza.

Conclusiones del piloto de IEC en Chagas

El trabajo se optimizó al analizar cómo funciona el “paso de voz” entre los participantes del proyecto en relación a las variables de género, parentesco, retraso del contacto, lugar de procedencia, edad y diagnóstico (*T. cruzi*), entre otras. (Ilustramos este análisis de redes en un árbol de relaciones). Finalmente, fue fundamental que el trabajo en IEC haya sido respaldado por el acceso real a una primera visita de atención integral en Chagas con facilidades de programación para el paciente.

Palabras clave: Chagas, IEC, migración.

Metaphase Chromosomes of *T. Infestans klug* (1834) Entirely resident in Southern Peru

Cromosomas metafásicos de *Triatoma infestans Klug* (1834) enteramente domiciliados en el sur de Perú

Yenny del Rosario Guevara Venegas, Misael Guevara Paredes, Olga Bracamonte Guevara.

Laboratorio de Citogenética Luis Alberto Telleria Caceres - Universidad Nacional Mayor de San Marcos- Av. Universitaria / Av. Germán Amézaga s/n. Edificio Jorge Basadre Ciudad Universitaria - 619-7000- Lima 1-Peru

Correspondencia

Yenny del Rosario Guevara. Calle San Rafael 9bis1ª. Valladolid, España. Tlf.: +34 622 851 977. Correo electrónico: yendelrosguevara@gmail.com

Financiamiento

Semi-beca UMCE-2006. Beca CSI/UNMSM-CONCYTEC-2009. Laboratorio de Citogenética Alberto Telleria -2011-2012.

Introducción

Según datos de la OMS, en 2008 existían entre 16 a 18 millones de personas en todo el mundo afectadas por el parásito *Trypanosoma cruzi*, la mayoría de ellas en América Latina. El vector principal de este parásito es *Triatoma infestans*. La macro región sur del Perú es considerada la principal zona chagásica, debido a la presencia de altos índices de triatomíneos vectores. En esta macro región, *T. infestans* (conocida comúnmente como “chirimacha”) es el vector exclusivo y se caracteriza por ser enteramente peri domiciliario y domiciliario.

Objetivos

Establecimiento de una base de datos acerca de la citogenética de *Triatoma infestans* de zonas endémicas en Perú, complementar los resultados citogenéticos con estudios morfológicos, moleculares, filogenéticos, etc. y poder dilucidar las posibles rutas migratorias de *T. infestans* en Perú, así como aportar a las rutas migratorias del vector a nivel de la región sur de América.

Materiales y métodos

Ejemplares macho de laboratorio. 15 de Ica (2006), 30 de Arequipa Valle (2009), 30 pertenecientes a Ica (2009), y 10 pertenecientes a Arequipa Ciudad (2011).

Resultados

Se confirmó el número cromosómico de $2N=22$ cromosomas, se observaron las siguientes formaciones de pares cromosómicos heterocromáticos

Arequipa Valle (Santa Rita de Siguanas-3 pares cromosómicos); Arequipa ciudad (Cayma- 4 pares cromosómicos), Ica (Nazca- 4 pares cromosómicos).

Conclusiones

De acuerdo a los resultados observados, existen diferencias en patrones cromosómicos para individuos de la zona costa (baja altitud) y mediana altitud. De acuerdo a ello, sugerimos que se trataría de individuos con distintos patrones cromosómicos los que habrían colonizado inicialmente las zonas costeras del Perú (baja altitud) y los pertenecientes a mediana altitud (Santa Rita de Siguanas) y ambos ingresos se habrían dado por desplazamientos pasivos, o estaríamos frente a individuos (los costeros), que inicialmente migraron de la sierra peruana, pero que al ir adaptándose al nuevo ambiente, han ido variando sus patrones cromosómicos que los hace ser exclusivamente peridomiciliarios y domiciliarios ya que no se tiene registro de presencia de *Triatoma infestans* en ambientes silvestres.

Palabras clave: *Triatoma infestans*, cromosomas, citogenética.

Keywords: *Triatoma infestans*, chromosomes, cytogenetics.

www.isglobal.org

 @ISGLOBALorg
 Facebook.com/isglobal

ISGlobal Barcelona
Institute for
Global Health

Una iniciativa de:



Obra Social "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**