

Publicación XIV Taller sobre la Enfermedad de Chagas

Avances en la prevención
de la enfermedad de Chagas

8 de marzo de 2018 · 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



NHEPACHA
Red Iberoamericana

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



COALICIÓN
CHAGAS



Institut Català
de la Salut



semtsi
Societat Catalana de Medicina Tropical i Parasitologia



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Índice

Programa	4
Programas de control para Chagas congénito. Deseos y Realidad	
<i>Ponencia</i>	5
Synthetic α-Gal-terminating neoglycoprotein and MASP-derived peptide-based vaccines protect against heart inflammation and parasite burden in a nonhuman primate model of Chagas disease	
<i>Ponencia</i>	8
Intersectoral articulations for Chagas disease prevention and control programs	
<i>Ponencia</i>	11
Avances y oportunidades para el acceso al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas	
<i>Ponencia</i>	13
Biomarcadores para la valoración del impacto terapéutico en pacientes crónicos de Chagas: ensayo clínico multi-Centro NHEPACHA	
<i>Ponencia</i>	14
Systemic insecticide treatment of the canine reservoir of <i>Trypanosoma cruzi</i> induces high levels of lethality in <i>Triatoma infestans</i>, a principal vector of Chagas disease.	
<i>Ponencia</i>	19
Congenital Chagas disease: long term follow-up of treated children, Preliminary report.	
<i>Comunicación oral</i>	21
Diagnóstico, estadio clínico y manejo de los pacientes en la Plataforma Chagas Cochabamba Bolivia 2012-2017	
<i>Comunicación oral</i>	23
Impact of benznidazole treatment on the functional response of CD4+CD8+ T cells in asymptomatic chronic patients with Chagas disease	
<i>Comunicación oral</i>	26
Transmisión congénita y por transfusión de sangre del mal de Chagas: una estructura utilizando modelización matemática	
<i>Comunicación oral</i>	30
Efectos adversos del tratamiento con benznidazol en pacientes con enfermedad de Chagas	
<i>Póster</i>	33
Estudio de los polimorfismos A572D y H558R del gen SCN5A en pacientes con miocardiopatía chagásica	
<i>Póster</i>	35
Cambios importantes ocurren en las células cardíacas en la fase aguda de la Enfermedad de Chagas que deben tenerse en cuenta para prevenir la insuficiencia cardíaca. Estudio en un modelo murino	
<i>Póster</i>	37

Índice

Serological evaluation for Chagas disease in migrants from Latin American countries resident in Rome, Italy	
<i>Póster</i>	39
Inequidad de género en Salud: Enfermedad de Chagas	
<i>Póster</i>	41
Intervenciones comunitarias para el cribado in situ de la enfermedad de Chagas en Barcelona	
<i>Póster</i>	43

XIV Taller sobre la enfermedad de Chagas

Programa

- 8.45 - 9.15 Recepción y entrega de documentación**
- 9.15 - 9.30 Inauguración**
Joaquim Gascon, Hospital Clinic, ISGlobal
Leire Pajin, ISGlobal
- 9.30 - 10.30 Programas de control del chagas congénito. Deseos y Realidad**
Sergio Sosa-Estani, Drugs for Neglected Disease Initiative (DNDi)
- 10.30 - 11.00 Comunicaciones orales**
- 11.00 - 11.30 Pausa Café**
- 11.30 - 12.30 Glycan and peptide-based synthetic vaccines protect nonhuman primates from chronic Chagas disease**
Igor Almeida, Universidad Texas-El Paso
- 12.30 - 13.30 Articulaciones intersectoriales para la implementación y evaluación de programas de prevención y control de la enfermedad de Chagas**
Claudia P. Nieto, Pontificia Universidad Católica del Ecuador (CIEI-PUCE)
- 13.30 - 13.45 Presentaciones Posters**
- 13.45 - 14.00 Avances y oportunidades para el acceso al Diagnóstico y Tratamiento de la enfermedad de Chagas**
Marcelo Abril, Fundación Mundo Sano
- 14.00 - 15.00 Pausa Comida**
- 15.00 - 16.00 Biomarcadores para la valoración del impacto terapéutico en pacientes crónicos de chagas: ensayo clínico multicéntrico NEPHACHA**
MªCarmen Thomas, IPLN, CSIC
- 16.00 - 17.00 Grupos de Trabajo**
- Grupo 1: Manejo Clínico. Prevenir complicaciones en pacientes inmunosuprimidos**
Mª Jesús Pinazo, Hospital Clinic
Israel Molina, Hospital Universitari Vall d'Hebrón
- Grupo 2: Cómo involucrar a la comunidad en el diseño, implementación y evaluación de programas de prevención y control de chagas**
Claudia P. Nieto, CISEAL-PUCE
Leonardo de la Torre, ISGlobal
- Grupo 3: ¿Una sola prueba diagnóstica para el diagnóstico de chagas?**
Montserrat Gállego, Fac. Farmacia UB
Carme Muñoz, Hospital Santa Creu i Sant Pau
- 17.15 - 17.30 Systemic insecticide treatment of the canine reservoir of Trypanosoma cruzi induces high levels of lethality in Triatoma infestans, a principal vector of Chagas Disease**
Orin Courtenay, University of Warwick
- 17.30-17.45 Presentación conclusiones Grupos de Trabajo**
- 17.45 - 18.00 Clausura**
Elena Bottazzi, Baylor College of Medicine

Organización

Comité científico: Marcelo Abril, Belkisyolé Alarcon, Mª Jesús Pinazo, Montserrat Portús, Isabela Ribeiro, M. Carmen Thomas, Faustino Torrico.

Comité organizador: Montserrat Gállego, Joaquim Gascon, Jordi Gómez i Prat, Silvia Moriana, Carme Roca, M. Carmen Thomas, Leonardo de la Torre, Mª Jesús Pinazo, Ethel Sequeira, Ivette Fernández.

Detalles prácticos

Fecha: 8 de marzo de 2018

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

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

Precio: General: 90€. Estudiantes: 60€ (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

Es obligatoria la inscripción al taller de al menos uno de los autores. **La fecha límite de envío es el 25/01/2018.**

Inscripción

Se recomienda la inscripción on-line a través de la web www.isglobal.org/es/chagas/inscripciones

Inscribirse *in situ*, el mismo día del taller, tiene un coste de 100 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" (09/021512-MD) con 0,9 créditos.



Programas de control para Chagas congénito. Deseos y Realidad

Sergio Sosa-Estani.

Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas - Drugs for Neglected Disease Initiative (DNDi).

Correspondencia:

ssosa@dndi.org / +55 21 2529-0439

Palabras clave

Chagas congénito, enfermedad de Chagas, control.

La enfermedad de Chagas, causada por el *Trypanosoma cruzi*, es endémica en 21 países de las Américas y presente en países no endémicos de América y de otros continentes. Se estima que en la actualidad existen alrededor de 6 millones de personas infectadas¹. Los avances en el control de la transmisión vectorial y el control de sangre a transfundir hicieron que la vía congénita sea considerada la primera causa de generación de nuevos casos de enfermedad de Chagas en muchas áreas.

Los recién nacidos infectados pueden desarrollar una infección sintomática, sin embargo, la mayoría de los niños presenta infección congénita asintomática, lo que hace altamente improbable que sean diagnosticados por la presencia de síntomas clínicos². El control de la transmisión dispone actualmente de herramientas eficientes para el diagnóstico y el tratamiento, las cuales deben ser oportunamente implementadas por los sistemas de salud². Sin embargo, existe un significativo sub-diagnóstico de niños infectados congénitamente. Asimismo, estas herramientas tienen algunas limitaciones técnicas que buscan ser superadas a través de la investigación y desarrollo para optimizar la oportunidad. Se investigan técnicas para lograr un diagnóstico precoz, como el uso de técnicas moleculares tales como la Reacción de Cadena de la Polimerasa (PCR)³ o LAMP^{4,5} o técnicas serológicas que usan antígenos específicos tales como el Antígeno SAPA aún en fase de investigación⁶⁻⁸.

Se han desarrollado presentaciones de tripanocidas para el tratamiento de neonatos (benznidazol 12,5mg, especialmente indicado para bebés con menos de 2500g) y la población infantil (50mg para niños) resolviendo parcialmente la falta de formulaciones pediátricas⁹. El tratamiento de mujeres en edad fértil antes del embarazo ha demostrado tener impacto en la prevención de la transmisión en futuros hijos dando una oportunidad de intervención terapéutica en salud pública capaz de modificar el escenario epidemiológico^{10,11}.

El conocimiento del equipo de salud y la percepción de la población afectada son barreras críticas para ser superadas a través de la investigación de implementación, y su posterior transferencia^{12,13}. Es recomendable que un programa de diagnóstico de Chagas congénito esté dirigido a

Ponencia

todos los hijos de madres con serología reactiva, y un abordaje familiar antes de la detección de una persona infectada, amplia esta capacidad de mejorar el acceso para el cuidado.

La OPS-OMS ha destacado el mandato de priorizar la salud de la madre y el niño, al diseñar y promover un programa que integra el control de las infecciones transmitidas congénitamente, incluyendo enfermedad de Chagas¹⁴. El control de la transmisión congénita es esencial para la eliminación de la enfermedad de Chagas como problema de salud pública.

Referencias

1. Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Carlier Y, Sosa-Estani S, Luquetti AO, Buekens P. Congenital Chagas disease: an update. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015 May;110(3):363-8. doi: 10.1590/0074-02760140405.
3. Cura CI, Ramírez JC, Rodríguez M, Lopez-Albizu C, Irazu L, Scollo K, Sosa-Estani S. Comparative Study and Analytical Verification of PCR Methods for the Diagnosis of Congenital Chagas Disease. *J Mol Diagn*. 2017 Sep;19(5):673-681. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.010.
4. Besuschio SA, Llano Murcia M, Benatar AF, Monnerat S, Cruz I, Picado A, Curto MLÁ, Kubota Y, Wehrendt DP, Pavia P, Mori Y, Puerta C, Ndung'u JM, Schijman AG. 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*. 2017 Jul 20;11(7):e0005779. doi: 10.1371/journal.pntd.0005779.
5. Rivero R, Bisio M, Velázquez EB, Esteva MI, Scollo K, González NL, Altcheh J, Ruiz AM. Rapid detection of *Trypanosoma cruzi* by colorimetric loop-mediated isothermal amplification (LAMP): A potential novel tool for the detection of congenital Chagas infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017 Sep;89(1):26-28.
6. Mallimaci MC, Sosa-Estani S, Russomando G, Sanchez Z, Sijvarger C, Alvarez IM, Barrionuevo L, Lopez C, Segura EL. Early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection, using shed acute phase antigen, in Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 2010 Jan;82(1):55-9. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0219.
7. Volta BJ, Russomando G, Bustos PL, Scollo K, De Rissio AM, Sánchez Z, Cardoni RL, Bua J. Diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection: A serologic test using Shed Acute Phase Antigen (SAPA) in mother-child binomial samples. *Acta Trop*. 2015 Jul;147:31-7. doi: 10.1016/j.actatropica.2015.03.026.
8. Concha Valdez F, Marín C, Flores Abuxapqui J, Escobedo Ortegón J, Cañas R, Sánchez Moreno M. Diagnosis of Congenital Chagas Disease Using an Iron Superoxide Dismutase Excreted as Antigen, in Mothers and Their Children During the First Year of Life. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Jul;35(7):739-43.
9. Altcheh J, Moscatelli G, Mastrantonio G, Moroni S, Giglio N, Marson ME, Ballering G, Bisio M, Koren G, García-Bournissen F. Population pharmacokinetic study of benznidazole in pediatric

Ponencia

- Chagas disease suggests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 May 22;8(5):e2907. doi: 10.1371/journal.pntd.0002907.
10. Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, Codebó MO, Denner S, Heredia C, Streiger M, Sosa-Estani S. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Nov 20;8(11):e3312. doi: 10.1371/journal.pntd.0003312.
 11. Murcia L, Simón M, Carrilero B, Roig M, Segovia M. Treatment of Infected Women of Child-bearing Age Prevents Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection by Eliminating the Parasitemia Detected by PCR. *J Infect Dis*. 2017 May 1;215(9):1452-1458.
 12. Soriano-Arandes A, Angheben A, Serre-Delcor N, Treviño-Maruri B, Gómez I Prat J, Jackson Y. Control and management of congenital Chagas disease in Europe and other non-endemic countries: current policies and practices. *Trop Med Int Health*. 2016 May;21(5):590-6
 13. Abras A, Muñoz C, Ballart C, Berenguer P, Llovet T, Herrero M, Tebar S, Pinazo MJ, Posada E, Martí C, Fumadó V, Bosch J, Coll O, Juncosa T, Ginovart G, Armengol J, Gascón J, Portús M, Gállego M. Towards a New Strategy for Diagnosis of Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection. *J Clin Microbiol*. 2017 May;55(5):1396-1407.
 14. ETMI-PLUS: marco para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas. Organización Panamericana de la Salud, 2017.

Synthetic α -Gal-terminating neoglycoprotein and MASP-derived peptide-based vaccines protect against heart inflammation and parasite burden in a nonhuman primate model of Chagas disease

Susana Portillo (1), Nathaniel S Schocker (2), Eva A. Iniguez (1), Carlos R. Brito (1,3), Igor E. Silva (1), Cameron C. Ellis (1), Maria Tays Mendes (1), Claudia Manriquez Roman (1), Jane F. VandeBerg (4), Otacilio C. Moreira (5), Laura-Isobel McCall (6), Rosa A. Maldonado (1), Katja Michael (2), John L. VandeBerg (4,6) and Igor C. Almeida (1)*.

Departments of (1) Biological Sciences and (2) Chemistry and Biochemistry, Border Biomedical Research Center, University of Texas at El Paso, El Paso, TX, U.S.A.; (3) Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil; (4) Texas Biomedical Research Institute, San Antonio, TX, U.S.A.; (5) Laboratório de Biologia Molecular e Doenças Endêmicas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil; (6) University of Oklahoma, Norman, OK, U.S.A.; (7) University of Texas Rio Grande Valley, Edinburg, TX, U.S.A.

Corresponding author

Igor Almeida: icalmeida@utep.edu / +1-915-747-6086
500 W. University Ave., Bioscience building, El Paso, TX, U.S.A.,

Funding

Robert J. Kleberg, Jr. and Helen C. Kleberg Foundation and National Institutes of Health. We have no conflict of interest to declare.

Introduction

Chagas disease (ChD), caused by *Trypanosoma cruzi*, affects 6-8 million people¹ and no preventive or therapeutic vaccine is available². *T. cruzi* has a surface coated with highly immunogenic mucins and mucin-associated surface proteins (MASPs)³. Mucins contain the immunodominant glycotope Gal α (1,3)Gal β (1,4)GlcNAc α (Gal α 3LN), which induces high levels of lytic anti- α -Gal antibodies that control parasitemia in both acute and chronic phase^{4,6}. Recently, we demonstrated that a neoglycoprotein containing Gal α 3LN elicited 100% survival after parasite challenge in α -1,3-galactosyltransferase-knockout mice⁷, which mimic the human response against α -Gal epitopes, absent in humans and Old-World nonhuman primates⁸ (unpublished data). We also showed that some members of the MASP family contain overlapping B- and T-cell epitopes in a 20-mer peptide named MASPpep, which induces strong protection against *T. cruzi* in mice⁹.

Objective

Here, we evaluated the efficacy of Gal α 3LN and MASPpep antigens as potential vaccines in non-human primates.

Methodology

Papio hamadryas (baboons, 4 groups, n=4 each) were immunized with a Gal α 3LN-containing neoglycoprotein (KM24h), MASPpep-KLH, KM24h+MASPpep-KLH, or placebo, in the presence of L-MPLA (adjuvant). Animals were immunized 4x and challenged twice with metacyclic trypomastigotes. At week 64, animals were euthanized and tissues were harvested for analysis of specific antibody titers, parasite burden, cytokines/chemokines, histopathology, and metabolomics.

Results

We observed strong antigen-specific antibody (IgG and IgA) response with either vaccine alone or combined. No IgE antibodies were detected. qPCR analysis demonstrated considerable reduction (up to 93%) in parasite burden in the heart of vaccinated animals. Heart histopathology showed that vaccination with KM24h or MASPpep-KLH significantly protected against inflammation. Multiplex serum cytokine profiling revealed that both vaccines induced a protective cytokine profile, given by high levels of Th1 and Th17 cytokines, which play key roles in protection against infection. Untargeted metabolomics identified overall cardiac correlates of vaccine protection, including changes in cardiac acylcarnitine patterns, and regiospecific alterations between cardiac ventricles.

Conclusion

Taken together, our results clearly showed that both vaccines elicited significant protection against inflammation and parasite burden in the cardiac tissue. These are the first rationally designed and synthetic preventive vaccines against *T. cruzi* tested in a nonhuman primate model of ChD.

References

1. Perez-Molina, J.A. & Molina, I. Chagas disease. *Lancet* **391**, 82-94 (2018).
2. Hotez, P.J., Bottazzi, M.E. & Strych, U. New Vaccines for the World's Poorest People. *Annu Rev Med* **67**, 405-417 (2016).
3. Acosta-Serrano, A., Hutchinson, C., Nakayasu, E.S., Almeida, I.C. & Carrington, M. Comparison and evolution of the surface architecture of trypanosomatid parasites. in *Trypanosomes: After the genome* (eds. Barry, J.D., Mottram, J.C., McCulloch, R. & Acosta-Serrano, A.) 319-337 (Horizon Scientific Press, Norwich, UK, 2007).
4. Almeida, I.C., Ferguson, M.A., Schenkman, S. & Travassos, L.R. Lytic anti-alpha-galactosyl antibodies from patients with chronic Chagas' disease recognize novel O-linked oligosaccharides on mucin-like glycosyl-phosphatidylinositol-anchored glycoproteins of *Trypanosoma cruzi*. *Biochem J* **304** (Pt 3), 793-802 (1994).

Ponencia

5. Almeida, I.C., Milani, S.R., Gorin, P.A. & Travassos, L.R. Complement-mediated lysis of *Trypanosoma cruzi* trypomastigotes by human anti-alpha-galactosyl antibodies. *J Immunol* **146**, 2394-2400 (1991).
6. Gazzinelli, R.T., Pereira, M.E., Romanha, A., Gazzinelli, G. & Brener, Z. Direct lysis of *Trypanosoma cruzi*: a novel effector mechanism of protection mediated by human anti-gal antibodies. *Parasite Immunol* **13**, 345-356 (1991).
7. Thall, A.D., Murphy, H.S. & Lowe, J.B. alpha 1,3-Galactosyltransferase-deficient mice produce naturally occurring cytotoxic anti-Gal antibodies. *Transplant Proc* **28**, 556-557 (1996).
8. Galili, U. Anti-Gal in Humans and Its Antigen the α -Gal Epitope. in *The Natural Anti-Gal Antibody as Foe Turned Friend in Medicine* 1-18 (Elsevier - Academic Press, Cambridge, MA, United States, 2017).
9. Serna, C., Lara, J.A., Rodrigues, S.P., Marques, A.F., Almeida, I.C. & Maldonado, R.A. A synthetic peptide from *Trypanosoma cruzi* mucin-like associated surface protein as candidate for a vaccine against Chagas disease. *Vaccine* **32**, 3525-3532 (2014).

Intersectoral articulations for Chagas disease prevention and control programs

Claudia P. Nieto-Sanchez (1,2), Esteban G. Baus (3), Darwin Guerrero (2), Sylvia Jimenez (4) y Mario J. Grijalva (1,2).

- (1) Infectious and Tropical Disease Institute, Pontifical Catholic University of Ecuador.
- (2) Center for Research on Health in Latin America, Pontifical Catholic University of Ecuador.
- (3) School of Natural and Exact Sciences, Pontifical Catholic University of Ecuador.
- (4) Architecture School, Pontifical Catholic University of Ecuador.

Corresponding author

Claudia P. Nieto-Sanche: cn048511@ohio.edu

*This research was completed through PUCE Research Grants assigned in 2013, 2014, 2015 and 2016.

Keywords

Chagas disease, systems thinking, health promotion, Ecuador, Neglected Tropical Diseases.

Different from disease-centered perspectives, systemic approaches to disease prevention identify and anticipate synergies, reactions and interactions between actors and contexts involved in disease occurrence¹⁻². As illustrated by Chagas disease (CD) and other conditions included in the NTD category, factors such as poverty, marginalization and exclusion play a fundamental role in diseases' transmission, diagnosis and attention; therefore, they should be effectively addressed when designing interventions aimed at sustainably protect populations at risk.

Responding to the specific transmission dynamics of Loja province³⁻⁴, the Infectious and Tropical Disease Institute (Ohio University, USA) and the Center for Research on Health in Latin America (CISeAL, PUCE, Ecuador) designed Healthy Homes for Healthy Living (HHHL), a health promotion strategy aimed at developing a sustainable model for CD prevention framed under systemic perspectives. Specifically, HHHL has conducted implementation research to design, build, and promote living environments conceived to deter triatomines' presence in three communities of Loja province⁵. HHHL's model includes (i) association with local families to carry out infrastructural interventions in their homes; (ii) long-term health promotion at the micro-level of the household; and (iii) exploration of income generation opportunities through associations at the community level. Actions in these areas are articulated through health communication actions aimed at informing decision-making at individual, interpersonal and institutional levels.

Under this model, HHHL fully rebuilt four homes and improved two more between 2013 and 2017, with an equal number of partnerships established with local families. Anti-triatomine measures installed in all cases include screens in doors and windows, false ceilings, and walls

Ponencia

plastering, as well as construction of fences, storage units, and animal shelters in the peridomestic areas. Simultaneously, HHHL has facilitated construction of drinking water systems, formalization of income generation initiatives, and collaborative efforts aimed at strengthening negotiating skills among local leaders.

In order to assess sustainability of the HHHL model, we conducted an ethnographic grounded theory study with the six partner families, as well as members of the communities at large. As a result, we theorized that sustainability of CD prevention under the model proposed by HHHL largely depends on the systemic capacity of home improvement to activate and sustain agency in partner families. That agency is expressed in four areas of impact (physical, emotional, economic and social), and evolves as an integrated set of capacities toward health promotion and disease prevention. Different from traditional strategies limiting control measures to individuals' capacity to react to risk factors, HHHL's model has been able to activate familial and community relations to inform and execute the implementation processes. By doing so, it has been able to extend active sense-making in local families' in the construction of healthier living environments that respond to their own context and resources.

References

1. Naaldenberg J, Vaandrager L, Koelen M, Wagemakers A, Saan H, de Hoog K. Elaborating on systems thinking in health promotion practice. *Global Health Promotion* [serial online]. March 2009;16(1):39-47. Available from: CINAHL Plus with Full Text, Ipswich, MA. Accessed January 26, 2018.
2. Gilson L, Hanson K, Sheikh K, Agyepong I, Ssengooba F, Bennett S. Building the field of health policy and systems research: social science matters. *Plos Medicine* [serial online]. 2011;(8) Available from: Academic OneFile, Ipswich, MA.
3. Grijalva MJ, Suarez-Davalos V, Villacis AG, Ocaña-Mayorga S, Dangles O. Ecological factors related to the widespread distribution of sylvatic *Rhodnius ecuadoriensis* populations in southern Ecuador. *Parasites & Vectors*. 2012;5:17. doi:10.1186/1756-3305-5-17.
4. Grijalva MJ, Villacis AG, Ocaña-Mayorga S, Yumiseva CA, Moncayo AL, Baus EG (2015) Comprehensive Survey of Domiciliary Triatomine Species Capable of Transmitting Chagas Disease in Southern Ecuador. *PLoS Negl Trop Dis* 9(10): e0004142. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004142>
5. Nieto-Sanchez C, Baus EG, Guerrero D, Grijalva MJ. Positive deviance study to inform a Chagas disease control program in southern Ecuador. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2015;110(3):299-309. doi:10.1590/0074-02760140472.

Avances y oportunidades para el acceso al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas

Marcelo Abril.

Fundación Mundo Sano.

Correspondencia

mabril@mundosano.org / (+54) 1148721333
Paraguay 1535, Buenos Aires, Argentina.

Palabras clave

Enfermedad de Chagas, tratamiento, benznidazol.

La enfermedad de Chagas es una parasitosis que tiene tratamiento. Existen dos medicamentos con eficacia conocida: nifurtimox y benznidazol. El benznidazol ha sido sometido a mayor número de estudios y cuenta con vasta experiencia de administración en diversos países: fue aprobado en los años 70 y comercializado por Roche hasta el año 2007, cuando Roche transfirió la producción al Laboratorio Farmacéutico del Estado de Pernambuco (LAFEPE) en Brasil.

En 2011 se produjo la interrupción del abastecimiento global de benznidazol por parte de LAFEPE. Frente a esta emergencia, Mundo Sano, junto al Ministerio de Salud de la Nación y laboratorios de Argentina, conforman un consorcio público-privado de investigación y desarrollo, para iniciar la producción local. El proceso fue llevado a cabo en tiempos record: en enero de 2012 la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprueba el Dossier y otorga el registro al ABARAX® (benznidazol comprimidos ranurados de 50 mg y 100 mg), de Laboratorio ELEA. Actualmente, este medicamento cuenta con la autorización para su distribución en España, Paraguay, Bolivia, Chile, Honduras, Guatemala y México. Además a través de la Organización Panamericana de la Salud se ha realizado envío de medicamento Venezuela, Bolivia, Chile, Panamá, Colombia, Honduras, Guatemala y Surinam.

En 2013, tras aprobarse la incorporación del benznidazol al Listado de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, fue posible su distribución en Australia, Italia, Suiza y Canadá, países no endémicos con población migrante que no tenía posibilidad de recibir tratamiento. Hasta muy recientemente, en Estados Unidos la enfermedad de Chagas no se visualizaba como un problema de salud pública, aun cuando muchos profesionales del sistema de salud habían puesto en evidencia la necesidad de contar con un tratamiento para esta enfermedad. A finales del 2013 Mundo Sano se propone visibilizar la enfermedad de Chagas en EEUU a través de su participación en foros internacionales, como la coalición “Uniting to Combat Neglected Tropical Diseases”. Posteriormente se iniciaron las gestiones ante la FDA para registrar el benznidazol en este país. En agosto de 2017, tras un arduo trabajo conjunto de Insud Pharma y Mundo Sano, se obtiene la aprobación del benznidazol para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en niños de 2 a 12 años. Este es un gran hito de Mundo Sano que se suma a la trayectoria que lleva adelante para favorecer el acceso a diagnóstico y tratamiento para la enfermedad de Chagas a nivel global.

Biomarcadores para la valoración del impacto terapéutico en pacientes crónicos de Chagas: ensayo clínico multi-Centro NHEPACHA

María del Carmen Thomas Carazo (1), Adriana Egui Machado (1), Elena Pérez Antón (1), Inmaculada Gómez García (1), Manuel Segovia Hernández (2), Miembros de la Red NHEPACHA e investigadores asociados para el estudio (3), Manuel Carlos López López (1).

- (1) Instituto de Parasitología y Biomedicina “López-Neyra”-CSIC (Granada).
(2) Unidad Regional de Medicina Tropical-Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia).
(3) Miembros de la red NHEPACHA. Además de los miembros del IPBLN autores de este artículo, el grupo de trabajo de NHEPACHA comprende: MJ Pinazo y J Gascón, ISGlobal, España; M Álvarez y RJ Viotti, Departamento de Cardiología (Hospital Eva Perón), Argentina; Mónica Esteva, i) Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatała Chaben, Buenos Aires, Argentina; S Sosa-Estani, I Ribeiro DNDi (Drugs for Neglected Tropical Diseases initiative), Suiza; BA de Noya, O Noya, Instituto Medicina Tropical - Universidad Central de Venezuela (IMT-UCV); T Araujo-Jorge (Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Brasil; M Grijalva i) (Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (CIEI-PUCE), ii) (Tropical Disease Institute, Ohio University); F Guhl (Universidad de los Andes (UA-CIMPAT), Colombia; F Torrico, Universidad Mayor de San Simón (UMSS), Bolivia; M. Abril, Fundación Mundo Sano, Argentina; JM Ramsey Centro Regional de Investigación en Salud Pública (INSP) Chiapas, México; AG Schijman, Laboratorio de Biología Molecular de la Enfermedad de Chagas (INGEBI-CONICET), Argentina; I Almeida, Department of Biological Sciences (University of Texas at El Paso (UTEP), USA. Los grupos asociados para el estudio comprenden: AO Luquetti, Instituto de Patología Tropical e Saude Publica, (Universidad Federal de Goias) Goiania, Brasil y M Zrein, InfYnity Biomarkers, Lyon, Francia.

Correspondencia

Thomas M.C.: mcthomas@ipb.csic.es / +34 958181662
Instituto de Parasitología y Biomedicina “López-Neyra”, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPBLN-CSIC), Granada – Spain, Parque Tecnológico de la Salud (PTS) Avenida del Conocimiento, nº 17; 18016.

Financiación

Los autores del IPBLN y HVA (España) fueron parcialmente financiados por los Grants, SAF2016-81003-R y SAF2016-80996-R (Programa Estatal I+D+i -MINECO); Red de Investigación Científica en Enfermedades Tropicales (RICET-ISCIID) Ref: RD16/0027/0005 y RD16/0027/0016 y FEDER. E.Pérez Antón está financiada por la Fundación Canaria para el Control de Enfermedades Tropicales (FUNCCT), para la realización de su Tesis Doctoral. El ensayo multi-Centro para la evaluación de BMKs serológicos ha contado, además, con la financiación de la Fundación Mundo Sano, Argentina-España; ISGlobal, Barcelona; University of Texas at Paso (USA); Institu-

Ponencia

to Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatała Chaben, Buenos Aires, Argentina; InfYnity Biomarkers, Lyon, Francia; DNDi (Drugs for Neglected Tropical Diseases initiative); Tropical Disease Institute, Ohio University.

Conflictos de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés económico.

Palabras clave

Enfermedad de Chagas, benznidazol, biomarcadores.

Introducción/Objetivos

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Chagas (ChD) permanecen en una fase crónica clínicamente silente-asintomática (IND), en la que concurre un frágil equilibrio entre la respuesta inmune del huésped y la replicación del parásito. En un 30-40% de pacientes este equilibrio se pierde, lo que da lugar a la proliferación del parásito en los tejidos, conduciendo a una fase crónica sintomática^{1,2}. Se ha descrito que la persistencia del antígeno parasitario durante la fase crónica de la ChD conlleva a las células T CD8⁺ antígeno-específicas a un proceso de disfunción gradual, caracterizado por la alteración de la actividad efectora (expresión de citoquinas) y aumento de la coexpresión de receptores inhibitorios³. Este patrón de agotamiento celular se asocia con la progresión de la patología³. Aunque existe controversia sobre la idoneidad de tratar con antiparasitarios a los pacientes con ChD en fase IND, la OMS recomienda el tratamiento, siendo el benznidazol y el nifurtimox los medicamentos de elección⁴. En este sentido, recientes estudios del laboratorio muestran que el tratamiento antiparasitario induce un incremento de la capacidad funcional (expresión de citoquinas y moléculas citotóxicas) de las células T CD8⁺ 5. Sin embargo, actualmente, es difícil determinar la eficacia del tratamiento dado que la negativización de la PCR no es concluyente⁶ y la seroconversión, usando tests serológicos convencionales, puede tomar décadas⁷. Por otra parte, la ausencia de biomarcadores (BMKs) útiles en la predicción de la evolución de la ChD y cura de los pacientes tras el tratamiento, también representa un obstáculo para el desarrollo de nuevos fármacos^{6,8,9}. Sobre esta base, se plantea el objetivo de establecer el valor predictivo de eficacia terapéutica para distintos BMKs (antígenos de *Trypanosoma cruzi*), mediante la realización de estudios prospectivos con muestras procedentes de diferentes zonas endémicas y no-endémicas de la ChD. Asimismo, en un grupo de los pacientes a estudio, se plantea analizar el efecto del tratamiento antiparasitario sobre el perfil funcional de las células T CD8⁺ específicas de antígeno, y su asociación con un perfil de seroconversión frente a determinados BMKs.

Metodología y material biológico

Muestras de suero de 66 pacientes de ChD (IND) procedentes del Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia, España) diagnosticados por dos técnicas serológicas convencionales (ELISA e IFI) son obtenidas en el momento de iniciar el tratamiento con benznidazol y a los 9/12, 24 y 48 meses tras el tratamiento. En 20 de estos pacientes se aíslan células mononucleares de sangre periférica (PBMC), mediante gradiente de ficoll, pre-tratamiento y a los 24 meses de inicio del mismo. También se obtiene suero y PBMC de donantes sanos (HD). Los BMKs (KMP11, HSP70, PFR2 y 3973), así como el extracto de antígenos solubles de *T. cruzi* (STcA) se obtienen tal como se describió previamente^{10,11}. La extracción de DNA de sangre periférica y ensayos de PCR fueron llevados a cabo según el protocolo previamente descrito¹². La detección intracelular de citoquinas y moléculas

Ponencia

las citotóxicas, así como la expresión en membrana de receptores inhibitorios se realiza mediante citometría de flujo multiparamétrica siguiendo los protocolos ya descritos^{3,5}.

En el ensayo clínico Multi-Centro se analizan 638 muestras de suero de pacientes IND con ChD e individuos sanos procedentes de siete diferentes hospitales/laboratorios situados en zonas endémicas y no-endémicas, estableciéndose específicos criterios de inclusión y exclusión. Los estudios de medida de la reactividad de los sueros frente a los BMKs (antígenos del parásito) a ensayo se llevan a cabo según las técnicas y protocolos indicados por el laboratorio de procedencia de cada BMK^{10,11,13-16}. El estudio se realiza en “ciego” para los laboratorios de realización de los ensayos (muestras codificadas). Como criterios de respuesta terapéutica se establece: i) Seroconversión por serología convencional o tendencia a la seroconversión; ii) Ausencia de progresión de las manifestaciones clínicas; iii) Evaluación por PCR (dato del laboratorio de procedencia); iv) Respuesta de los biomarcadores definida por el investigador responsable de cada BMK; v) El perfil del producto diana (TPP) establecido para un BMK (ideal y/o aceptable) para la evaluación de la respuesta al tratamiento⁶.

Los estudios se realizan sobre protocolos aprobados por los Comité de Ética de las distintas Instituciones (Hospitales y Centros de investigación) participantes, contando con los correspondientes informes de consentimiento informado.

Resultados

El estudio con los sueros procedentes del HVA y set de BMKs (KMP11, HSP70, PFR2 y 3973*) evidencia la existencia de una significativa disminución de la reactividad de los sueros de los pacientes con ChD- en fase IND a los 9/12, 24 y 48 meses tras el tratamiento con benznidazol *versus* pre-tratamiento. Esta disminución no se observa frente a *STcA*, ni para los sueros procedentes de los individuos sanos (HD). El 38% de los sueros de los pacientes tratados mostraron, a los 24 meses post-tratamiento, un comportamiento frente a los BMKs compatible con los criterios establecidos de eficacia terapéutica (ET) para el set de BMKs a ensayo. Este porcentaje se incrementa al 63% a los 48 meses post-tratamiento. El 56% de los pacientes a estudio presentaron PCR positiva antes del tratamiento y todos se negativizan al finalizar el tratamiento. Además, los pacientes que cumplieron con los criterios de ET mantienen una PCR negativa a los 9, 24 y 48 meses tras el tratamiento. En particular, se detectan 4 pacientes con PCR positiva a distintos tiempos post-tratamiento (2p/9m, 1p/24m y 1p/48m) no cumpliendo ninguno de ellos los criterios de ET establecidos con los BMKs. Interesantemente, se observa que los pacientes asintomáticos que cumplen los criterios establecidos de ET muestran una significativa mejora en la calidad de la respuesta citotóxica de las células T CD8⁺ antígeno-específica e incremento de la frecuencia de estas células.

El estudio clínico Multi-Centro ha sido completado en cuanto a los ensayos experimentales de medida de la reactividad de las muestras de suero, de los pacientes de ChD y HD, frente a los distintos BMKs. Dicha experimentación ha sido realizada en tres laboratorios (IPBLN, INP e InfYnity). En todo momento (transporte y almacenamiento) se ha conservado la calidad de la muestra biológica (sueros), las cuales desde su origen se han mantenido en frío y en presencia de glicerol al 50% v/v. Actualmente se está procediendo al análisis bio-estadístico de los resultados.

Conclusión

Los resultados obtenidos con los sueros de los pacientes procedentes del HVA muestran que el set de BMKs (KMP11, HSP70, PFR2, 3973 *) y la aplicación de los criterios de ET establecidos para ellos, podría ser una herramienta útil para evaluar la respuesta terapéutica en pacientes de ChD en fase IND. Asimismo, se ha demostrado que la eficacia del tratamiento se asocia con una mejora de la capacidad de respuesta citotóxica de las células T CD8⁺ específicas de antígeno. Sobre esta base, consideramos altamente relevante el análisis de resultados del estudio clínico multi-Centro que incluye muestras séricas de pacientes de ChD procedentes de diferentes zonas endémicas y consecuentemente infectados con *T. cruzi* de distintos DTUs. Además, la asociación de los resultados obtenidos para los BMKs con aquellos relativos a la evolución clínica y parasitológica de los pacientes IND a estudio será concluyente para determinar la utilidad de los BMKs para medir respuesta terapéutica a corto/medio plazo. Así mismo, posibilitará su utilización en la evaluación de nuevos fármacos.

Referencias

1. Bern C. 2015. Chagas' Disease. *N Engl J Med* 373:1882.
2. Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. 2010. Chagas disease. *Lancet* 375:1388-402.
3. Lasso P, Mateus J, Pavía P, Rosas F, Roa N, Thomas MC, López MC, González JM, Puerta CJ, Cuellar A. 2015. Inhibitory receptor expression on CD8⁺ T cells is linked to functional responses against *Trypanosoma cruzi* antigens in chronic chagasic patients. *The Journal of Immunology*, 195(8):3748-58.
4. Committee WHOE. 2002. Control of Chagas disease. *World Health Organization technical report series*. 905:i-vi, 1-109, back cover.
5. Mateus J, Pérez-Antón E, Lasso P, Egui A, Roa N, Carrilero B, González JM, Thomas MC, Puerta CJ, López MC, Cuéllar A. 2017. Anti-parasitic treatment induces an improved CD8⁺ T-cell response in chronic chagasic patients. *Journal of Immunology* 198(8):3170-3180.
6. Pinazo MJ, Thomas C, Bua J, Perrone A, Schijman A, Viotti R, Ramsey J, Ribeiro I, Sosa-Estani S, López MC, Gascon J. 2014. Biological markers for evaluating therapeutic efficacy in Chagas disease, a systematic review. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 12(4):479-496.
7. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, Postan M, Armenti A. 2006. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 144:724-34.
8. Pinazo MJ, Thomas MC, Bustamante J, Almeida IC, Lopez MC, Gascon J. 2015. Biomarkers of therapeutic responses in chronic Chagas disease: state of the art and future perspectives. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 110:422-32.
9. Pinho RT, Waghbi MC, Cardillo F, Mengel J, Antas PR. 2016. Scrutinizing the Biomarkers for the Neglected Chagas Disease: How Remarkable!. *Front Immunol* 7:306.
10. Fernandez-Villegas A, Pinazo MJ, Maranon C, Thomas MC, Posada E, Carrilero B, Segovia M, Gascon J, Lopez MC. 2011. Short-term follow-up of chagasic patients after benznidazole treatment using multiple serological markers. *BMC Infect Dis* 11:206.

Ponencia

11. Fernandez-Villegas A, Thomas MC, Carrilero B, Lasso P, Egui A, Murcia L, Segovia M, Alonso C, Lopez MC. 2016. A 12-mer repetitive antigenic epitope from *Trypanosoma cruzi* is a potential marker of therapeutic efficacy in chronic Chagas' disease. *J Antimicrob Chemother* 71:2005-9.
12. Murcia L., Carrilero B., Muñoz-Davila MJ., Thomas MC., López MC, Segovia M. 2013. Risk factors and primary prevention of congenital Chagas disease in a non-endemic country. *Clinical Infectious Diseases*. 56(4):496-502.
13. Almeida IC 2014. Lytic anti-alpha-galactosyl antibodies as reliable biomarkers for the follow-up of Chagas disease chemotherapy. *Rev Esp Salud Pública* 88: 9-16.
14. Sosa-Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C 1998. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg* 59: 526-529.
15. Fabbro D, Velazquez E, Bizai ML, Denner S, Olivera V, Arias E, Pravia C, Ruiz AM 2013. Evaluation of the ELISA-F29 test as an early marker of therapeutic efficacy in adults with chronic Chagas disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 55: pii: S0036-46652013000300167.
16. Granjon E, Dichtel-Danjoy ML, Saba E, Sabino E, Campos de Oliveira L, Zrein M. 2016. Development of a novel multiplex immunoassay multi-cruzi for the serological confirmation of Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 10(4):e0004596.

Systemic insecticide treatment of the canine reservoir of *Trypanosoma cruzi* induces high levels of lethality in *Triatoma infestans*, a principal vector of Chagas disease.

Ariel Loza (1), Adrianna Talaga (2), Gladys Herbas (1), Ruben Jair Canaviri(1), Thalia Cahuasiri(1), Laura Luck(1), Alvaro Guibarra(1), Raquel Goncalves(2), Juan Antonio Pereira(1), Sonia A. Gomez(3), Albert Picado(3), Louisa Alexandra Messenger(4), Caryn Bern(5), and Orin Courtenay(2).

(1) Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Autónoma Gabriel René Moreno (UAGRM), Santa Cruz, Bolivia.

(2) Zeeman Institute, and School of Life Sciences, University of Warwick, UK.

(3) ISGlobal, Barcelona Ctr. Int. Health Res. (CRESIB), Hospital Clinic - Universitat de Barcelona, Spain.

(4) London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK.

(5) University of California-San Francisco, USA.

Corresponding author

Orin Courtenay: orin.courtenay@warwick.ac.uk / +44 +2476524550

Funding

This study was funded by the Wellcome Trust, a L'Oreal-UNESCO for Women in Science UK and Ireland Fellowship, the University of Warwick, Universidad Autónoma Gabriel René Moreno, Bolivia, and the Brazilian National Research Council (CNPq). No conflicts of interest.

Keywords

Chagas disease, systemic insecticide, dog reservoir.

Background

Despite large-scale reductions in Chagas disease prevalence across Central and South America, *Trypanosoma cruzi* infection remains a considerable public health problem in the Gran Chaco region where vector-borne transmission persists. In these communities, peridomestic animals are major blood-meal sources for triatomines, and household presence of infected dogs increases *T. cruzi* transmission risk for humans. To address the pressing need for field-friendly, complementary methods to reduce triatomine infestation and interrupt *T. cruzi* transmission, this study evaluated the systemic activity of three commercial, oral, single dose insecticides Fluralaner (Bravecto®), Afoxolaner (Nex-Gard®) and Spinosad (Comfortis®) in canine feed-through assays against *Triatoma infestans*, the principal domestic vector species in the Southern Cone of South America.

Methods

Twelve healthy, outbred dogs were recruited from the Zoonosis Surveillance and Control Program in Santa Cruz, Bolivia, and randomized to three treatment groups, each containing one control and three treated dogs. Following oral drug administration, colony-reared second and third stage *T. infestans* instars were offered to feed on dogs for 30 min at 2, 7, 21, 34 and 51 days post-treatment.

Results

Eighty-five per cent (768/907) of *T. infestans* successfully blood-fed during bioassays, with significantly higher proportions of bugs becoming fully-engorged when exposed to Bravecto® treated dogs ($P < 0.001$) for reasons unknown. Exposure to Bravecto® or NexGard® induced 100% triatomine mortality in fully- or semi-engorged bugs within 5 days of feeding for the entire follow-up period. The lethality effect for Comfortis® was much lower (50–70%) and declined almost entirely after 51 days. Instead Comfortis® treatment resulted in substantial morbidity; of these, 30% fully recovered whereas 53% remained morbid after 120 h, the latter subsequently unable to feed 30 days later.

Conclusions

A single oral dose of Fluralaner or Afoxolaner was safe and well tolerated, producing complete triatomine mortality on treated dogs over 7.3 weeks. While both drugs were highly efficacious, more bugs exposed to Fluralaner took complete blood-meals, and experienced rapid knock-down. Coupled with its longer residual activity, Fluralaner represents an ideal insecticide for development into a complementary, operationally feasible, community-level method of reducing triatomine infestation and potentially controlling *T. cruzi* transmission, in the Gran Chaco region.

Congenital Chagas disease: long term follow-up of treated children, Preliminary report.

Enfermedad congénita de chagas: seguimiento a largo plazo de niños tratados, Informe preliminar.

Moscatelli Guillermo, González Nicolás, Samanta Moroni, Andrés Bochoeyer, Goldsman Alejandro, Grippo María, Griselda Ballering, Héctor Freilij, Jaime Altchek.

Parasitology Service, “Ricardo Gutiérrez” Children Hospital, Buenos Aires, Argentina. Gallo 1330 (C1425EFD), Buenos Aires, Argentina.

Corresponding author

Guillermo Moscatelli, gmoscatelli@yahoo.com.ar / (+5411) 4963-4122
Department of Parasitology, “Ricardo Gutierrez” Children’s Hospital, Gallo 1330 (C1425EFD), Buenos Aires, Argentina,

Keywords

Chagas disease, congenital transmission, cardiac evaluation, treatment.

The aim of pharmacological treatment for patients with Chagas disease is to avoid disease progression into the chronic symptomatic phase, preventing cardiac involvement. Electrocardiographic abnormalities are the first indicator of cardiac involvement, evidenced by 24-hour electrocardiograms (Holter). A novel echocardiography method for quantitative assessment of myocardial deformation contractility (global longitudinal strain) has been validated for detection of subclinical left ventricular dysfunction, correlating highly with extent of myocardial fibrosis.

Objective

To evaluate cardiac involvement in children after pharmacological treatment for Chagas disease.

Methods

Exploratory study. Children previously treated at the Parasitology Service Buenos Aires Children’s Hospital, Argentina for Chagas disease with long term parasitological (qPCR), serological (IHA, EIA) and cardiological follow-up. Treatment: benznidazole or nifurtimox, standard doses, for 60 days. Blood samples were collected at diagnosis, end-of-treatment and every 6 months thereafter.

Electrocardiogram was performed at diagnosis and every year after treatment. In this cohort, Holter and strain echocardiography tests were done at end of follow up for this study.

Results

34 children were enrolled. At the time of Holter and strain echocardiography tests, median follow-up duration was of 12.5 (range 6-19) years; median age: 18.6 (range 7-33) years. Subjects was born in Argentina, and mainly congenitally infected. All subjects showed persistent negative parasitological results and a decay of *T.cruzi* antibody titers. Serology (IHA and EIA) became negative in 15/34 (44.1%) of patients.

Cardiological evaluation by Holter and strain echocardiogram was normal in 27/28 (96.4%) and in 25/25 (100%) patients, respectively. Only 1 patient treated at 12 years of age showed sinus bradycardia and isolated premature ventricular beats (with normal strain echocardiography tests).

Conclusion

All patients showed parasitological and serological signs of treatment response. No patient showed significant cardiac involvement related to Chagas disease after a median follow up of over a decade. Only 1 patient showed signs of potential cardiac pathology, but we cannot rule out a chance finding at this stage.

Cardiological involvement was prevented by treatment. A rapid and accurate diagnosis, followed by prompt and complete treatment, is essential for the effective control of the disease.

Diagnóstico, estadio clínico y manejo de los pacientes en la Plataforma Chagas Cochabamba Bolivia 2012-2017

Diagnosis, clinical stage and management of the patients in their the Chagas Cochabamba Platform Bolivia 2012-2017.

Jimmy J Pinto Rocha (1)*, María-Jesús Pinazo (2), Joaquim Gascón (2), Faustino Torrico (1).

(1) Fundación CEADES Cochabamba Bolivia.

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

Correspondencia

Jimmy José Pinto Rocha: jimymed@hotmail.com / +591-4-4664701, +591-65775830.
Calle Melchor Terrzas # 1736 Cercado, Cochabamba Bolivia, teléfono

Convenio

FCRB-AECID 14-CO1-558

Palabras clave

Diagnóstico, Chagas, fase, manejo.

Keywords

Diagnosis, Chagas, phase, management.

Introducción

La enfermedad de Chagas es un problema de salud pública no solo en los países endémicos si no, también en los no endémicos debido a su globalización.^{1,2} Durante la consulta, es importante evaluar la fase de la enfermedad en el momento del diagnóstico. En la mayoría de las publicaciones se menciona que el 60% de la población queda en la fase crónica asintomática o indeterminado, 25-30% en la fase crónica cardiológica y un 10-15% en la fase digestiva^{3,4}. Desde la Plataforma de atención integral a los pacientes con enfermedad de Chagas Cercado-Cochabamba, Bolivia, de la Fundación CEADES-ISGlobal, desde hace 6 años se analiza de forma sistemática el estadio de la enfermedad en la que se encuentra el paciente y las condiciones del mismo en el contexto de su manejo.

Objetivos

Obtener datos acerca de las diferentes fases de la enfermedad en que se encuentran los pacientes que acuden al centro de la Plataforma de Cercado-Cochabamba.
Establecer las condiciones para el inicio del tratamiento etiológico y la condición de egreso del mismo.

Metodología

Análisis transversal de la cohorte de personas en riesgo de padecer enfermedad de Chagas que acudieron al centro de la Plataforma de Cercado entre enero del 2012 y diciembre de 2017. A todos los pacientes se les realizó una encuesta epidemiológica y evolución clínica a través de anamnesis y exploración física, y dos test de ELISA ^{5,6}. En caso de discordancia en el resultado de las dos pruebas, se realizó una tercera prueba serológica para definir el diagnóstico. En aquellos en los que se obtuvo un resultado positivo, se realizó ECG de 12 derivaciones, hemograma completo y un perfil hepático (GOT, GPT) para valorar inicio de tratamiento. Estos pacientes fueron evaluados por un médico capacitado para el manejo de diagnóstico y tratamiento de Chagas específico según los criterios establecidos en protocolos de manejo nacionales e internacionales ^{7,8}. Si el paciente cumple criterios para inicio de tratamiento, se realiza la prescripción y seguimiento del paciente de forma estrecha hasta la finalización del mismo o en su defecto la suspensión por seguridad del paciente.

Resultados

Desde enero del 2012 a diciembre de 2017 se diagnosticaron un total de 5861 pacientes con Chagas en fase crónica: Indeterminado 81,2 %, cardiológico 17,4%, digestivo 1% y 0,4% mixto. Un total del 1101 (18,8%) pacientes presentaron afectación de algún órgano, de los cuales el 8% (91 pacientes) precisó manejo especializado por especialistas en cardiología y gastroenterología por daño avanzado. De los 5861 pacientes diagnosticados el 23% (1333 pacientes) no cumplían los criterios para iniciar tratamiento de forma inmediata: 430 por edad mayor a 60 años, 366 por haber realizado tratamiento previo, 326 por presentar alteraciones del hemograma y/o del perfil hepático, 120 por hallarse en el domicilio el vector y 91 pacientes por evidenciar enfermedad avanzada a nivel cardiológico y/o digestivo. Del 77% (4528 pacientes) que cumplían el criterio de indicación de tratamiento antiparasitario, el 81% (3673) lo inició de forma inmediata. De éstos, finalizaron el tratamiento el 80%(2926), con 60 días de Benznidazol o Nifurtimox. El 10% (369 pacientes) suspendieron el tratamiento por reacción adversa al medicamento. El 10% restante (332 pacientes) abandonó el tratamiento por decisión propia. El restante 19% (855 pacientes) no inició tratamiento por razones personales relacionados con el trabajo, viaje, miedo a los efectos adversos o a la dificultad para cumplir con las dosis establecidas.

Conclusión

Un manejo correcto del paciente con Chagas siguiendo las normas y recomendaciones actuales, permite hacer una intervención exitosa, en el cumplimiento y adherencia al tratamiento específico de *T. cruzi* (80% de pacientes finalizaron el tratamiento). La experiencia de la Plataforma de Chagas de Cercado Cochabamba Bolivia puede ser replicada en otras regiones y países que se enfrentan a la enfermedad de Chagas, conociendo que el 81% se encuentran aun con Chagas crónico indeterminado o asintomático, donde la indicación de tratamiento tiene mayor valor, según las últimas publicaciones ^{4,9,10}.

***Equipo de Plataforma Chagas Cercado Cochabamba y laboratorio de CEADES:**

Helmut Magne Anzoleaga, Wilma Chambi Flores, Gimena Rojas Delgadillo, Yurly Escobar Caballero, Seyla Gamboa Claire, Daniel Lozano Beltran, Roxana Challapa Quechover, Lilian Pinto Rocha, Mery Arteaga Terrazas, Karen Toledo Galindo, Goretti Rojas Cardenas, Nilce Mendoza Claire, Rose Marie Arze Tapia .

Referencias

1. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ (2010) Chagas disease in Spain, the United States and 312 other non-endemic countries. *Acta Trop* 115: 22-27.
2. Requena-Méndez A, Aldasoro E, de Lazzari E, Sicuri E, Brown M, et al. (2015) Prevalence of Chagas Disease in Latin-American Migrants Living in Europe: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 9(2): e0003540.
3. Pinazo M-J, Pinto J, Ortiz L, Sanchez J, Garcia W, Saravia R, et al. (2017) A strategy for scaling up access to comprehensive care in adults with Chagas disease in endemic countries: The Bolivian Chagas Platform. *PLoS Negl Trop Dis* 11(8): e0005770.
4. Torrico F, Gascon J, Ortiz L, Alonso-Vega C, Pinazo MJ et al, on behalf of the E1224 Study Group.(2018) Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease with benznidazole and three E1224 dosing regimens: a proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2018;10.1016/S1473-3099(17)30538-8.
5. Almeida IC, Covas DT, Soussumi LM, Travassos LR. A highly sensitive and specific chemiluminescent enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of active *Trypanosoma cruzi* infection. *Transfusion* 1997; 37: 850–57.
6. Izquierdo L, Marques AF, Gállego M, et al. Evaluation of a chemiluminescent enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection in a nonendemic setting. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2013; 108: 928–31.
7. Estrategia y plan de acción para la prevención, el control y la atención de la enfermedad de Chagas. Programa Nacional Chagas. La Paz, Bolivia: Ministerio de Salud de Bolivia (accessed 2015 November 10)
8. Programa Nacional de Chagas. Estrategia integral e intersectorial de prevención y control de la enfermedad de Chagas: Ministerio de Salud de Bolivia, 2008.
9. World Health Organization. Control of Chagas Disease: second report of the WHO Expert Committee. Brasilia, Brazil, 2002.
10. Dias JC, Ramos AN Jr, Gontijo ED et al. 2nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017; 06: 3–60.

Impact of benznidazole treatment on the functional response of CD4+CD8+ T cells in asymptomatic chronic patients with Chagas disease

Impacto del tratamiento con benznidazol en la respuesta funcional de las células T CD4+CD8+ en pacientes crónicos asintomáticos de Chagas.

Elena Pérez Antón (1), Adriana Egui Machado (1), María del Carmen Thomas Carazo (1), Concepción Judith Puerta Bula (2), John Mario González Escobar (3), Adriana Cuéllar Ávila (4), Manuel Segovia Hernández (5), Manuel Carlos López López (1).

- (1) Instituto de Parasitología y Biomedicina “López-Neyra”-CSIC (Granada).
- (2) Laboratorio de Parasitología Molecular-Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá).
- (3) Grupo de Ciencias Básicas Médicas-Universidad de los Andes (Bogotá).
- (4) Grupo de Inmunobiología y Biología Celular-Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá).
- (5) Unidad Regional de Medicina Tropical-Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Correspondencia

López M.C.: mclopez@ipb.csic.es / +34 95818166
Instituto de Parasitología y Biomedicina “López-Neyra”, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPBLN-CSIC), Granada – Spain, Parque Tecnológico de la Salud (PTS) Avenida del Conocimiento, nº 17; 18016.

Financiación

Elena Pérez Antón está financiada por la Fundación Canaria para el Control de Enfermedades Tropicales (FUNC CET). Proyectos financiadores del trabajo: SAF2016-81003-R, SAF2016-80996-R del Programa Estatal I+D+i (MINECO), RICET (RD16/0027/0005, RD16/0027/0016) y FEDER.

Conflictos de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés económico.

Keywords

Chagas disease, T-Lymphocytes, benznidazole.

Palabras clave

Enfermedad de Chagas, linfocitos T, benznidazol.

Introduction/Objectives

The infection of the protozoan *Trypanosoma cruzi* triggers the Chagas disease in humans. Without the help of an early treatment, the immune system of the host is not able to control the infec-

Comunicación oral

tion leading to the chronicity of the disease [1, 2]. The efficacy of treatment in chronic chagasic patients is controversial. However, several studies in murine models and humans have suggested that antiparasitic treatment during this asymptomatic chronic phase of the disease prevents the development of a severe chronic cardiomyopathy and leads to an improvement in the immune response against the *T. cruzi* parasite [3, 4]. It has been recently reported that there is a higher frequency of CD4⁺CD8⁺ T cells expressing higher amounts of activation markers in patients with chronic Chagas disease than healthy donors [5, 6]. Therefore, in the present study it has been analyzed the ability to respond to *T. cruzi* antigens and the mechanism underlying the exhaustion process in these CD4⁺CD8⁺ T cells. Furthermore, it has been studied the impact of benznidazole treatment on this CD4⁺CD8⁺ T cell population and whether it improves the antigen-specific response and reverses the known exhaustion process that occurs in these CD4⁺CD8⁺ T cells.

Results

An increase in the frequency of CD4⁺CD8⁺ T cells has been observed in asymptomatic chronic patients (IND) compared with healthy donors (Fig. 1). This increase is due to the higher proportion of CD4⁺CD8^{low} T cells found in IND patients, a subpopulation described as cells of senescent origin (Fig 2). It has also been observed a higher level of co-expression of inhibitory receptors in CD4⁺CD8⁺ T cells from IND chronic Chagas disease patients versus HD (Fig. 3), another indicator of exhaustion process. On the other hand, treatment with benznidazole (BZN) reduces the co-expression level of the inhibitory receptors (Fig 4) and increases the multifunctional antigen-specific response of these T cells (Fig 5). Likewise, the BZN treatment reduces the frequency of CD4⁺CD8^{low} T cells and increases the CD4⁺CD8^{high} subpopulation (Fig 2).

Conclusions

Benznidazole treatment reversed the exhaustion process caused by *T. cruzi* infection in CD4⁺CD8⁺ T cells with an improvement in the functional response of the *T. cruzi* antigen-specific of these T cells.

References

1. Committee WHOE. Control of Chagas disease. World Health Organization technical report series. 2002;905:i-vi, 1-109, back cover.
2. Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet. 2010;375(9723):1388-402.
3. Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. The New England journal of medicine. 2011;364(26):2527-34.
4. Albareda, M.C.; Laucella, S.A., Modulation of *Trypanosoma cruzi*-specific T-cell responses after chemotherapy for chronic Chagas disease. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, 2015, 110, (3), 414-421.
5. Giraldo NA, Bolanos NI, Cuellar A, Guzman F, Uribe AM, Bedoya A, et al. Increased CD4⁺/CD8⁺ double-positive T cells in chronic Chagasic patients. PLoS neglected tropical diseases. 2011;5(8):e1294.
6. Perez AR, Morrot A, Berbert LR, Terra-Granado E, Savino W. Extrathymic CD4⁺CD8⁺ lymphocytes in Chagas disease: possible relationship with an immunoendocrine imbalance. Annals of the New York Academy of Sciences. 2012;1262:27-36.

Figures

Figure 1: Percentage of circulating CD4⁺CD8⁺ T cells.

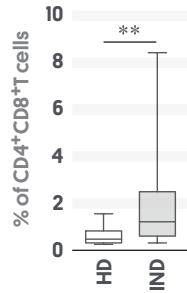


Figure 2: Frequency of CD4⁺CD8^{low} and CD4⁺CD8^{high} subpopulations before and after treatment.

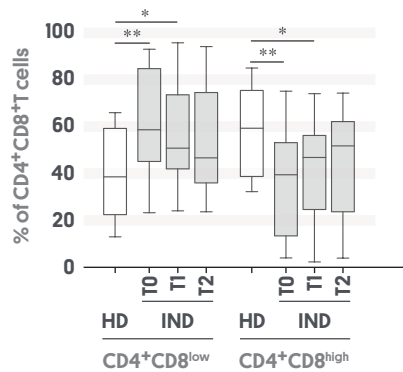


Figure 3: Inhibitory receptor co-expression on CD4⁺CD8⁺ T cells in IND and HD. Inhibitory receptors assessed were 2B4, CD160, CTLA-4, PD-1 and TIM-3.

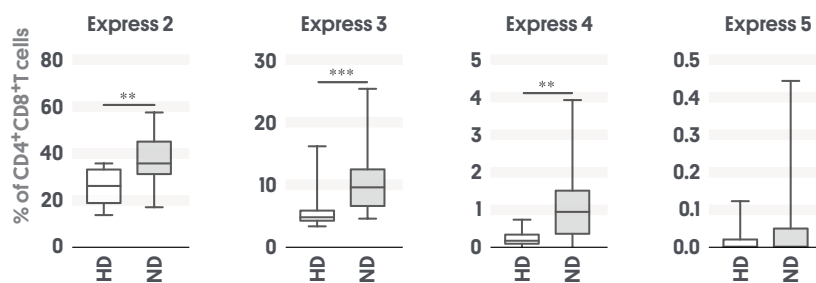


Figure 4: Effect of benznidazole on the co-expression of inhibitory receptors.

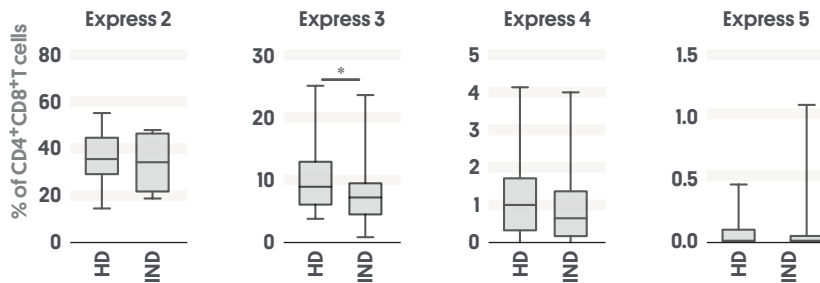
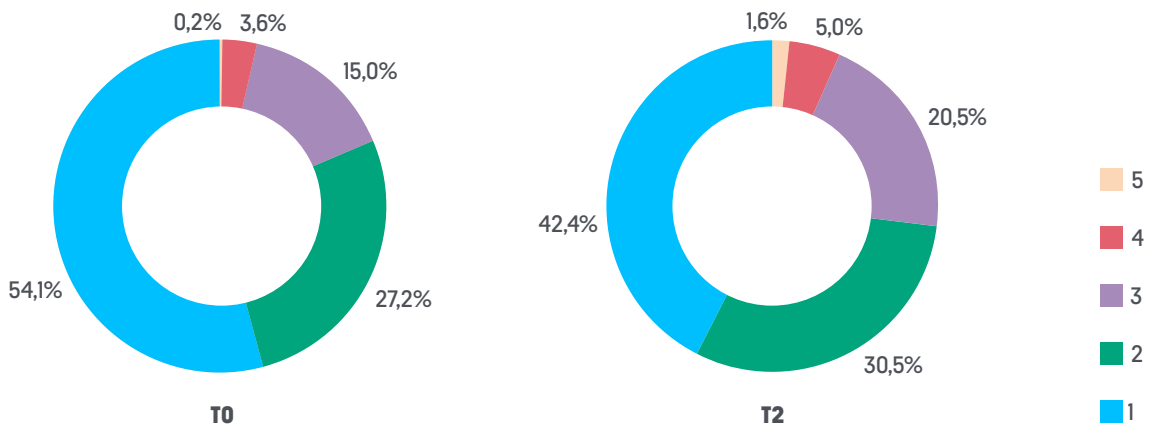


Figure 5: Impact of benznidazole on the multifunctional capacity of T. cruzi-specific CD4⁺CD8⁺ T cells.

Antigen-specific functionality of CD4⁺CD8⁺ T cells



Transmisión congénita y por transfusión de sangre del mal de Chagas: una estructura utilizando modelización matemática

Congenital and blood transfusion transmission of Chagas disease: a framework using mathematical modeling

Edneide Florivalda Ramos Ramalho (1)*, Daniel López Codina (2), Clara Prats Soler (2), Jones Albuquerque de Oliveira (1,3), Cláudio Tadeu Cristino (1)

(1) Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Estatística e Informática, Recife, PE, Brasil.

(2) Universitat Politècnica de Catalunya BarcelonaTech, Departament de Física i Enginyeria Nuclear, Escola Superior d'Agricultura de Barcelona, Castelldefels, España.

(3) LIKA – Laboratório de Imunopatologia Keizo Assami, UFPE, Recife, PE, Brasil.

Corresponding author

Edneide Florivalda Ramos Ramalho: edneide.ramalho@gmail.com / +34625167198
Av. Carl Friedrich Gauss, 13, NB03, Parc Mediterrani de la Tecnologia (PMT), 08860 Castelldefels.

The first author would like to acknowledge CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) for the scholarship (PDSE, 2017-2018).

Palabras clave

Modelo matemático, transfusión de sangre, congénita.

Keywords

Mathematical modeling, blood transfusion, congenital transmission.

Introduction

By 2009, 4,290 cases of Chagas disease had been diagnosed in Europe, compared with an estimated ranging from 68,000 to 122,000 cases, hence 95% of cases are non-diagnosed^{1,2}. Spain is the European country with most Latin Americans immigrants³, with approximately 4 million immigrants of which 1.5 million of them were born in a country endemic for Chagas disease and potential carrier of the disease⁴. This work aim is to explore the disease behavior in a framework without vector, as is the case in Spain, considering congenital transmission and transmission by blood transfusion.

Method

A discrete compartmental model was applied to Spain and sensitivity analysis were performed on the parameters associated with control strategies.

Results

Simulations showed that combined control strategies – as treatment of infected new-borns, surveillance in blood transfusion and treatment (and cure) of infected individuals – have a great impact on the behavior on the number of new infected, producing about 56.33% fewer cases along 40 years simulation when compared with the without control scenario, as is shown in Fig. 1.

Conclusion

If no control strategy is performed, the disease remains in the population for a long-time period, causing health complications on the patients, and the number of new cases will grow along years, even considering vector absence, a cure rate due treatment and the mortality induced by disease twice the mortality for healthy individuals. It is clear that control strategies are necessary.

References

1. Requena-Méndez, A., Aldasoro, E., de Lazzari, E., Sicuri, E., Brown, M., Moore, D. A.,... & Muñoz, J. (2015). Prevalence of Chagas disease in Latin-American migrants living in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*, 9(2), e0003540.
2. Basile, L., Jansa, J. M., Carlier, Y., Salamanca, D. D., Angheben, A., Bartoloni, A., ... & Jackson, Y. (2011). Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. *Euro-surveillance*, 16(37), 19968.
3. Navarro, M., Navaza, B., Guionnet, A., & López-Vélez, R. (2012). Chagas disease in Spain: need for further public health measures. *PLoS neglected tropical diseases*, 6(12), e1962.
4. Piron, M., Vergés, M., Muñoz, J., Casamitjana, N., Sanz, S., Maymó, R. M., ... & Sauleda, S. (2008). Seroprevalence of Trypanosoma cruzi infection in at-risk blood donors in Catalonia (Spain). *Transfusion*, 48(9), 1862-1868.

Figures

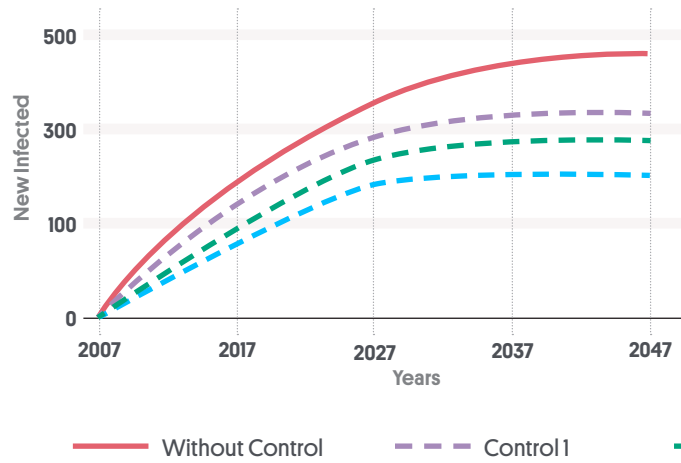


Figure 1. Number of new infected individuals considering combined control. In these simulation, we varied the values of the three parameters associated to control strategies, d (proportion of detection and treatment of infected individuals), ρ (proportion of treated newborns) and ξ (probability of an effective surveillance in blood transfusion). In Control 1 we set: $\xi = 20\%$, $\rho = 15\%$ and $d = 5\%$. In Control 2: $\xi = 30\%$, $\rho = 30\%$ and $d = 10\%$. In Control 3: $\xi = 40\%$, $\rho = 45\%$ and $d = 15\%$. In the Without Control framework all these parameters are zero.

Efectos adversos del tratamiento con benznidazol en pacientes con enfermedad de Chagas

Adverse effects of benznidazole treatment in patients with Chagas disease.

Cristina Martínez Mugica (1) , Mercedes Rodríguez Perez (2) , María Florez-Chavez (3) , Jonathan Fernández Suarez (2) , Candela Menendez Fernandez-Miranda (4) , Noelia Moran Suarez (4) , Maria Martinez Sela (4) , A. Rodríguez Guardado (4).

Departamento/ Sección: Servicio de Farmacia. Hospital de Cabueñes.¹ Consulta de Medicina Tropical. Hospital Universitario Central de Asturias⁴. Servicio de Microbiología² Hospital Universitario Central de Asturias. Departamento de Parasitología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III³

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

Correspondencia

Azucena Rodríguez-Guardado: azucenarodriguez@telecable.es/ +34985108000 (38177)
Consulta de Medicina Tropical. Hospital Universitario Central de Asturias.
Avenida de Roma s/n. 33011. Oviedo. Spain.

Palabras clave

Enfermedad de Chagas, benznidazol, efectos adversos.

Introducción/objetivos

En nuestro medio, el tratamiento de elección para la enfermedad de Chagas es el benznidazol, a dosis de 5–7 mg/kg/día dividida en 2-3 tomas durante al menos 60 días. En torno al 40% de los pacientes que reciben tratamiento con benznidazol sufren efectos adversos de cualquier magnitud¹⁻⁴. Se describen las reacciones adversas al benznidazol en un grupo de pacientes con enfermedad de Chagas.

Métodos

Estudio descriptivo retrospectivo sobre todos los pacientes diagnosticados de enfermedad de Chagas atendidos en la consulta de Medicina Tropical del Hospital Universitario Central de Asturias entre los años 2010-2017. Los pacientes fueron diagnosticados mediante la técnica IDPaGia (DiaMed) y confirmados en el CNM (Majadahonda) con un segundo ELISA (Ag Totales) y una PCR nested. Se utilizó benznidazol en pauta ascendente de 50 mg cada dos días hasta alcanzar 5 mg/kg/día, junto con 2 mg cada 12 horas de dexclorfeniramina, desde el inicio hasta alcanzar la dosis plena de benznidazol. Se monitorizaron los efectos adversos mediante seguimiento clínico y analítico de los pacientes.

Resultados

Se analizaron 42 pacientes (78,9% mujeres; edad media: 41 años,). Los países de procedencia eran: Bolivia (79%) Brasil y Paraguay (8% respectivamente), Argentina (5%). Diez pacientes (23,8%) sufrieron al menos un efecto adverso relacionado con la medicación. Cuatro pacientes refirieron cefalea y astenia, que cedieron espontáneamente. Cuatro pacientes sufrieron reacciones dermatológicas que obligaron a la suspensión del tratamiento. Ninguno de ellos había realizado la pauta ascendente de tratamiento. Sólo un paciente sufrió epigastralgia. Se detectó eosinofilia en 4 pacientes (9,5%), aunque tres de ellos presentaban de manera concomitante una parasitosis intestinal. Ningún paciente presentó polineuropatía. No hubo diferencias respecto al sexo, la edad o los parámetros hematológicos previos entre el grupo que desarrolló efectos adversos y el que no, salvo en la presencia de eosinofilia que fue significativamente superior en el grupo de efectos adversos ($p=0.046$), aunque esta asociación no se confirmó en el multivariable.

Conclusiones

El tratamiento con benznidazol se asocia a efectos adversos en un 35% de los pacientes, especialmente de tipo general y cutáneo aunque solo en una pequeña parte obliga a la suspensión del tratamiento.

Referencias

1. Correia JPR, Costa ACD, Rocha EA, Quidute ARP, Cândido DDS, Ponciano ÂMS, et al. Pharmacotherapeutic follow-up of patients with Chagas disease using benznidazole: drug-related problems and pharmaceutical interventions. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017 ;50:334-340.
2. Olivera MJ, Cucunubá ZM, Valencia-Hernández CA, Herazo R, Agreda-Rudenko D, Flórez C, et al. Risk factors for treatment interruption and severe adverse effects to benznidazole in adult patients with Chagas disease. *PLoS One.* 2017;12(:e0185033.
3. Coronel MV, Frutos LO, Muñoz EC, Valle DK, Rojas DH. Adverse systemic reaction to benznidazole. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017 ;50:145-147.
4. Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, López-Chejade P, Gállego M, Ayala E, del Cacho E, Soy D, Gascon J. Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Nov;54:4896-9.

Estudio de los polimorfismos A572D y H558R del gen SCN5A en pacientes con miocardiopatía chagásica

Study of the A572D and H558R polymorphisms in the SCN5A gen in patients with chagasic miocardiopathy

Daniela Velázquez (1,2), Romina Blasco (1,2), Franco Merschón (1,2), Mariana Strauss (1,2), Noemí Miler (1), Sandra Tabares (3), Adela Sembaj (3), Guillermo Fernández (1), Walter Rivarola (1,2), Patricia Paglini (1,2), Lo Presti Silvina (1,2).

(1) Centro de Estudios e Investigación de la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

(2) INICSA-CONICET.

(3) Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

Financiación

Secyt-UNC: 313/16/17

Palabras clave

Polimorfismos A572D y H558R, canal de sodio voltaje dependiente, manifestaciones clínicas.

Keywords

A572D and H558R polymorphisms, voltage-dependent sodium channel, clinical manifestation.

Introducción/Objetivos

La génesis de la miocardiopatía chagásica es multifactorial; encontrar indicadores que demuestren precozmente el comienzo y la evolución de la misma son indispensables para unificar criterios de profilaxis y tratamiento. Ciertas variantes polimórficas en los genes que codifican proteínas canales se han asociado con distintos trastornos en la conducción eléctrica cardíaca (1,2,3). El objetivo del presente trabajo fue establecer una posible asociación entre los polimorfismos A572D y H558R del gen SCN5A del canal de sodio voltaje dependiente, tipo V, en pacientes con enfermedad de Chagas.

Métodos

Se estudiaron 60 pacientes (61,78±11,51 años) con serología positiva para Chagas y 51 con serología negativa (55,9±2,3 años); se les realizó examen clínico, electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma (ECO) e identificación de los polimorfismos A572D y H558R mediante reacción en cadena de la polimerasa y RFLP. Análisis estadístico: Chi Cuadrado.

Resultados

Para el polimorfismo A572D, 60% de los pacientes con serología positiva presentó el genotipo AA, 35% el genotipo AD y el 5% DD. En el examen clínico, las manifestaciones más frecuentes fueron: palpitaciones (AA:47%, AD:35%, DD:50%) y disnea (AA:47%, AD:42%, DD:50%). Las alteraciones en el ECG y ECO, fueron bloqueo completo de rama derecha (AA:30%, AD:20%, DD:50%), hemibloqueo anterior izquierdo (AA:30%, AD:15%, DD:50%; $P<0,05$), trastornos en la repolarización (AA:59%, AD:53%, DD:50%) y dilatación de la aurícula izquierda (AA:50%, AD:56%, DD:67%). Pacientes con serología negativa: AA:66% y AD:33,36%.

Para el polimorfismo H558R, 37% de los pacientes presentó el genotipo CC, 47% TC y 15% TT. Las manifestaciones clínicas fueron: palpitaciones (CC:52%, TC:43%, TT:33%; $P<0,05$) y disnea (CC:52%, TC:37%, TT:56%; $P<0,05$). Dentro de las alteraciones en el ECG y ECO, se encontró bloqueo completo de rama derecha (CC:35%, TC:18%, TT:33%; $P<0,05$), hemibloqueo anterior izquierdo (CC:30%, TC:21%, TT:22%), trastornos en la repolarización (CC:53%, TC:54%, TT:71%; $P<0,05$) y dilatación de la aurícula izquierda (CC:44%, TC:70%, TT:14%; $P<0,0001$). Pacientes con serología negativa: CC:50% y TC: 37,5%.

Conclusiones

Se encontró mayor cantidad de alteraciones clínicas y electro y ecocardiográficas asociadas al polimorfismo H558R (4,5,6,7) por lo que podría ser utilizado como posible predictor de las manifestaciones clínicas de miocardiopatía chagásica permitiendo establecer un pronóstico y tratamiento más adecuados para esta patología.

Referencias

1. Mutational analysis of SCN5A gene in long QT syndrome. [Qureshi SF](#), [Ali A](#), [John P](#), [Jadhav AP](#), [Venkateshwari A](#), [Rao H](#), [Jayakrishnan MP](#), [Narasimhan C](#), [Shenthara J](#), [Thangaraj K](#), [Nallari P](#). *Meta Gene*. 2015 ;6:26-35.
2. An investigation of the association of the H558R polymorphism of the SCN5A gene with idiopathic cardiac conduction disorders. [Nikulina SY](#), [Chernova AA](#), [Shulman VA](#), [Maksimov VN](#), [Gavrilyuk OA](#), [Tret'yakova SS](#), [Marilovceva OV](#). *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015 ;6:288-94.
3. Polymorphism H558R in the human cardiac sodium channel SCN5A gene is associated with atrial fibrillation. [Chen L](#), [Zhang W](#), [Fang C](#), [Jiang S](#), [Shu C](#), [Cheng H](#), [Li F](#), [Li H](#). *J Int Med Res*. 2011;39(5):1908-16.
4. Host and parasite genetics shape a link between *Trypanosoma cruzi* infection dynamics and chronic cardiomyopathy. [Lewis MD](#), [Francisco AE](#), [Taylor MC](#), [Jayawardhana S](#), [Kelly JM](#). *Cell Microbiol*. 2016
5. H558R polymorphism in SCN5A is associated with Keshan disease and QRS prolongation in Keshan disease patients. [Jiang S](#), [Li FL](#), [Dong Q](#), [Liu HW](#), [Fang CF](#), [Shu C](#), [Cheng H](#), [Cui J](#), [Ma HX](#), [Chen DQ](#), [Li H](#). *Genet Mol Res*. 2014;13(3):6569-76..
6. The role of mutations in the SCN5A gene in cardiomyopathies. [Zaklyazminskaya E](#), [Dzemeshkevich S](#). *Biochim Biophys Acta*. 2016
7. Arrhythmias in chagasic cardiomyopathy. [Healy C](#), [Viles-Gonzalez JF](#), [Sáenz LC](#), [Soto M](#), [Ramírez JD](#), [d'Avila A](#). *Card Electrophysiol Clin*. 2015 ;7(2):251-68.

Cambios importantes ocurren en las células cardíacas en la fase aguda de la Enfermedad de Chagas que deben tenerse en cuenta para prevenir la insuficiencia cardíaca. Estudio en un modelo murino

Important changes occur in cardiac cells during acute Chagas disease that must be taken into consideration to prevent heart failure. Study in a murine model.

Franco Merschón (1), Silvina Lo Presti (1,2), Guillermo Fernández (1), Alejandra Báez (1,2), Mariana Strauss (1,2), Carolina Bazán (1,2), Walter Rivarola (1,2), Marina Ponzio (2,3), Patricia Paglini (1,2).

- (1) Centro de Estudios e Investigación de la Enfermedad de Chagas y Leishmaniasis. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
(2) INICSA-CONICET.
(3) Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Financiación

Secyt-UNC y Secyt-UNLaR.

Palabras clave

Etapa aguda de la enfermedad de Chagas, sistema β -adrenérgico de transducción de señales, mitocondrias.

Keywords

Acute phase of Chagas disease, β -adrenergic signal transduction system, mitochondria.

Introducción/Objetivos

Trypanosoma cruzi es el agente causal de la Enfermedad de Chagas considerada un problema de salud pública no solo en América del Sur y Central, sino también en EEUU y países de Europa por las migraciones continuas desde zonas endémicas (1).

La fase aguda de la infección es generalmente asintomática pero la invasión parasitaria provoca alteraciones celulares tempranas que en el futuro causan insuficiencia cardíaca. Entre ellas, en el presente trabajo, estudiamos componentes del sistema β -adrenérgico de transducción de señales (2,3), la estructura y función de mitocondrias (4), la actividad eléctrica, ecocardiografía e histopatología (5) en corazones de ratones infectados con *T. cruzi* en la fase aguda de la infección.

Métodos

Ratones Albino Swiss fueron infectados con tripomastigotes de *T. cruzi*, aislamiento SGO Z12 (n=48); un grupo no infectado también se estudió (n=50). Determinamos parasitemia, niveles de catecolaminas por cromatografía líquida de alta presión, densidad y afinidad de receptores β cardíacos y su función mediante ^3H /dihidroalprenolol, la concentración de AMPc mediante un kit de ELISA y la contractilidad cardíaca mediante un transductor de fuerza. Las mitocondrias cardíacas se aislaron por centrifugación diferencial y se estudiaron por microscopía electrónica. La actividad enzimática de los complejos CI-CIV y citrato sintasa por espectroscopía; la histología se realizó convencionalmente. ECG y ecocardiogramas se realizaron bajo anestesia con Ketamina CLH (10 mg/Kg). Análisis estadístico: Test T y ANAVA.

Resultados

Los niveles de catecolaminas y la afinidad de los β -receptores disminuyeron en el grupo infectado ($P<0,01$ y $0,05$ respectivamente) mientras que la densidad y los niveles de AMPc aumentaron ($P<0,01$); la contractilidad basal fue similar al grupo control. Se detectaron cambios estructurales en el 88% de las mitocondrias y en la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria y citrato sintasa ($P<0,0001$). La fracción de acortamiento disminuyó y la frecuencia cardíaca aumentó ($P<0,05$), además 38% de los ratones presentaron alguna alteración electrocardiográfica. Se detectaron infiltrados inflamatorios y nidos de amastigotes.

Conclusiones

Se encontraron alteraciones celulares tempranas que deben ser tenidas en cuenta para realizar un diagnóstico certero y tratar los pacientes en este periodo para prevenir o revertir los daños que generarán la cardiopatía.

Referencias

1. Integrating neglected tropical diseases into global health and development. WHO. 2017. 4th WHO report on neglect trop diseases.
2. Changes in the cardiac β -adrenergic system in the acute phase of the *Trypanosoma cruzi* myocardopathy. Lo Presti MS, Bustamante JM, Rivarola HW, Fernández AR, Enders J, Fretes R, Levin G, Paglini-Oliva P. Int J Cardiol. 2006; 111: 104-112.
3. *Trypanosoma cruzi* reinfections provoke synergistic effect and cardiac β -adrenergic receptors' dysfunction in the acute phase of experimental Chagas disease. Bustamante JM, Rivarola HW, Fernández AR, Enders JE, Fretes R, De Luca D'Oro G, Palma JA, Paglini-Oliva P. Exp Parasitol. 2003; 103: 136-142
4. *Trypanosoma cruzi*: Cardiac mitochondrial alterations produced by different strains in the acute phase of the infection. Báez AL, Lo Presti MS, Rivarola HW, Pons P, Fretes R, Paglini-Oliva P. Exp Parasitol. 2008; 120, 397-402.
5. Weekly electrocardiographic pattern in mice infected with two different *Trypanosoma cruzi* strains. Bustamante JM, Rivarola HW, Fretes R, Paglini-Oliva P. Int J Cardiol. 2005; 102: 211 - 217.

Serological evaluation for Chagas disease in migrants from Latin American countries resident in Rome, Italy

Diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas en los migrantes de los países de Latina America.

Maria Letizia Giancola (1*), Stefania Pane (1), Pierluca Piselli (1), Angela Corpolongo (1), Ernestina Repetto (2), Rita Bellagamba (1), Claudia Cimaglia (1), Stefania Carrara (1), Piero Ghirga (1), Alessandra Oliva (1), Nazario Bevilacqua (1), Ahmad Al Rousan (2), Carla Nisii (1), Giuseppe Ippolito (1) and Emanuele Nicastrì (1).

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

(2) Operational Center Bruxelles, Médecins Sans Frontières, Bruxelles, Belgium.

Corresponding author

Maria Letizia Giancola: mletizia.giancola@inmi.it / +390655170232

National Institute for Infectious Diseases “Lazzaro Spallanzani”, IRCCS. Via Portuense, 292. 00149 Rome, Italy.

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

Keywords

Chagas disease, migrants, Italy.

Palabras clave

Enfermedad de Chagas, migrantes, Italia.

Introduction/objectives

Chagas disease (CD) is endemic in Latin America where it is transmitted mainly by vectors,¹ but large-scale migrations to other countries have turned CD into a global health problem because of its alternative transmission routes through blood transfusion, tissue transplantation, or congenital.^{2,3,4} The aim of this study was to compare the performance of two commercially available tests for serological diagnosis of CD in a group of Latin American migrants living in a non-endemic setting (Rome, Italy). Epidemiological risk factors associated to CD were also evaluated in this study population.

Methods

The present study was conducted on 368 subjects from the Latin American community resident in Rome. Following WHO guidelines,⁵ two tests were employed to detect IgG antibodies against *T. cruzi* in the blood (a lysate antigen-based ELISA and a chemiluminescent microparticle CMIA assay composed of multiple recombinant antigens); a third test assay (an immunochromatographic test assay, ICT) was used on discordant samples.

Results

Our diagnostic approach produced 319/368 (86.7%) concordant negative and 30/368 (8.1%) concordant positive results after the first screening. Discrepancies were obtained for 19/368 (5.2%) samples that were tested using the third assay, obtaining 2 more positive and 17 negative results. The final count of positive samples was 32/368 (8.7% of the tested population). Increasing age, birth in Bolivia, and previous residence in a mud house were independent factors associated with *T. cruzi* positive serology.

Conclusions

Serological diagnosis of CD is still challenging,^{5,6} because of the lack of a reference standard serological assay for the diagnosis. Our results reaffirm the importance of performing CD screening in non-endemic countries; employing a fully automated and highly sensitive CMIA assay first could be a cost- and resource-effective strategy for mass screening of low-risk patients. However, our results also suggest that the WHO strategy of using two different serological assays, combined with epidemiological information, remains the best approach for patients coming from endemic countries.

References

1. Perez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018;391:82-94.
2. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop*. 2010;115:14-21.
3. Requena-Méndez A, Aldasoro E, de Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore DA, Gascon J, Muñoz J. Prevalence of Chagas disease in Latin-American migrants living in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:e0003540.
4. Angheben A, Anselmi M, Gobbi F, Marocco S, Monteiro G, Buonfrate D, et al. Chagas disease in Italy: breaking an epidemiological silence. *Euro Surveill*. 2011; 16(37):pii: 19969.
5. WHO Consultation on International Biological Reference Preparations for Chagas Diagnostic Tests. WHO, Geneva, 2–3 July 2007. Available at http://www.who.int/bloodproducts/ref_materials/WHO_Report_1st_Chagas_BRP_consultation_7-2007_final.pdf. Last accessed on January 14, 2018.
6. Moure Z, Angheben A, Molina I, Gobbi F, Espasa M, Anselmi M, Salvador F, Tais S, Sánchez-Montalvá A, Pumarola T, Albajar-Viñas P, Sulleiro E. Serodiscordance in chronic Chagas disease diagnosis: a real problem in non-endemic countries. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:788-92. doi: 10.1016/j.cmi.2016.06.001.

Inequidad de género en salud: enfermedad de Chagas

Núria Llurba Montesino (1), Manuel Díaz Rodríguez(2) Consuelo Díez Chao(2).

(1) Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie (IPBP), University of Münster, Alemania.

(2) Área de Educación para el Desarrollo (ED) de Farmacéuticos Mundi. Delegación de Extremadura. Badajoz, España

Correspondencia:

Consuelo Díez: extremadura@farmamundi.org / +34 924 207 591

Palabras clave

Género, Chagas, Salud Global. Gender, Chagas disease, Global Health.

Introducción/objetivos

La inequidad de género en salud es un hecho: Dependiendo de las condiciones socio-económicas, culturales y de salud, las mujeres tienen diferentes oportunidades para el diagnóstico, tratamiento y acceso al medicamento frente a los hombres¹. En el marco del trabajo realizado en Farmamundi sobre la inequidad de género en salud se propone una herramienta de análisis, árbol de problemas, para detectar las causas que provocan esa inequidad y los efectos que, a nivel físico, social y psicológico, conllevan. Tomando como base el árbol propuesto, se ha analizado la enfermedad de Chagas evidenciando las causas que provocan inequidad de género en esta enfermedad e identificando las consecuencias que produce a las mujeres afectadas y su repercusión.

Métodos

El proyecto inicial es resultado de una investigación cualitativa a través de entrevistas - mayoritariamente a personas y entidades de Nicaragua, El Salvador y Guatemala, que trabajan en la mejora de la situación sanitaria de poblaciones vulnerables.- y revisión documental. El análisis de resultados se presenta en forma de libro² y como microsite web³ para la visualización de la problemática, resumir las principales causas y efectos que provocan inequidad de género en salud y promover el uso de esta herramienta en distintas enfermedades.

Resultados

Aplicar esta herramienta a la Enfermedad de Chagas ha permitido detectar factores que determinan la desigualdad de género y efectos que produce.

Conclusiones

El árbol de problemas es una herramienta útil para detectar situaciones de inequidad de género en enfermedades. Su uso puede ser el primer paso para detectar situaciones concretas de desigualdad en el campo de la salud, y base de planificación y actuación de proyectos de Educación para el Desarrollo, diagnóstico y acceso al medicamento.

Referencias

1. Pons-Duran, C., Lucas, A., Narayan, A., Dabalén, A. & Menéndez, C. Inequalities in women's and girls' health opportunities and outcomes: A report from sub-Saharan Africa. (2016).
2. Díez Chao, C., Díaz Rodríguez, M. & Farmacéuticos Mundi. *La igualdad de género en salud un gran reto internacional*. (2016).
3. Farmamundi Extremadura. Inequidad de género en Salud: causas y efectos. Available at: <http://genero.esencialesparalavida.org/>. (Accessed: 1st January 2018)

Intervenciones comunitarias para el cribado in situ de la enfermedad de Chagas en Barcelona

Community interventions for in situ screening for Chagas disease in the city of Barcelona.

Paula Peremiquel Trillas(1), Isabel Claveria Guiu(2), Estefa Choque(2), Inés Oliveira Souto(2), Núria Serre Delcor(2), Elena Sulleiro (3), Mateu Espasa(3), Conxita Pastoret(4), Hakima Ouabarab(2), Jordi Gómez i Prat(2).

(1) Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

(2) Unitat de Salut Internacional Drassanes-Vall d'Hebron, PROSICS, Barcelona.

(3) Servei de Microbiologia del Hospital Universitari Vall d'Hebron, PROSICS, Barcelona.

(4) Banc de Sang i Teixits de Catalunya, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya.

Correspondencia

Jordi Gómez i Prat: j.gomez@vhebron.net / +34 93441 29 97
Unitat de Salut Internacional Drassanes-Vall d'Hebron, PROSICS.
Av. De les Drassanes, 17. 08001, Barcelona.

Financiación

Propia. Los autores declaran no haber recibido ninguna beca o ayuda para la realización del trabajo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Palabras clave

Enfermedad de Chagas, salud comunitaria, cribado *in situ*.

Keywords

Chagas disease, Community health, *in situ* screening.

Introducción

La enfermedad de Chagas supone un reto en España debido a la alta prevalencia de inmigrantes procedentes de zonas endémicas^{1,2,3}. El cribado y el tratamiento integral son relevantes para disminuir el infradiagnóstico, evitar la evolución clínica y favorecer el abordaje psicosocial. Las intervenciones comunitarias son útiles para identificar situaciones que dificultan el acceso a los servicios de salud⁴.

Objetivo

Describir resultados y las características de las personas cribadas en dos intervenciones comunitarias en eventos culturales bolivianos realizadas en Barcelona en 2017.

Método

El reclutamiento se realizó a través de agentes comunitarios de salud. Se realizó una encuesta a los participantes para determinar si conocían la enfermedad de Chagas y para saber si habían sido cribados previamente. A los que no habían sido cribados se les ofreció la realización de cribado *in situ*. A los que no quisieron cribarse se les preguntó el motivo de su decisión. A los cribados se les hizo una extracción de sangre para realizar dos determinaciones serológicas frente a *T. cruzi* (anticuerpos antinativos y antirecombinantes). El análisis estadístico se ha realizado con STATA v14.

Resultados

Se realizaron 636 encuestas. El 92,5% eran bolivianos. El 95% afirmó haber oído hablar de la enfermedad con anterioridad. 288 personas referían cribado previo (Figura 1). Se han realizado 271 cribados: 71,2% en mujeres, 87,8% en bolivianos. La media de edad de ha sido de 37 años. El tiempo medio de residencia en España ha sido de 11 años (Tabla 1). Han resultado positivos 24 pacientes, un 75% llevaba más de 10 años residiendo en España. Se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre la edad y el tiempo de residencia en España con el resultado positivo de la prueba ($p < 0,005$) (Tabla 2).

Conclusiones

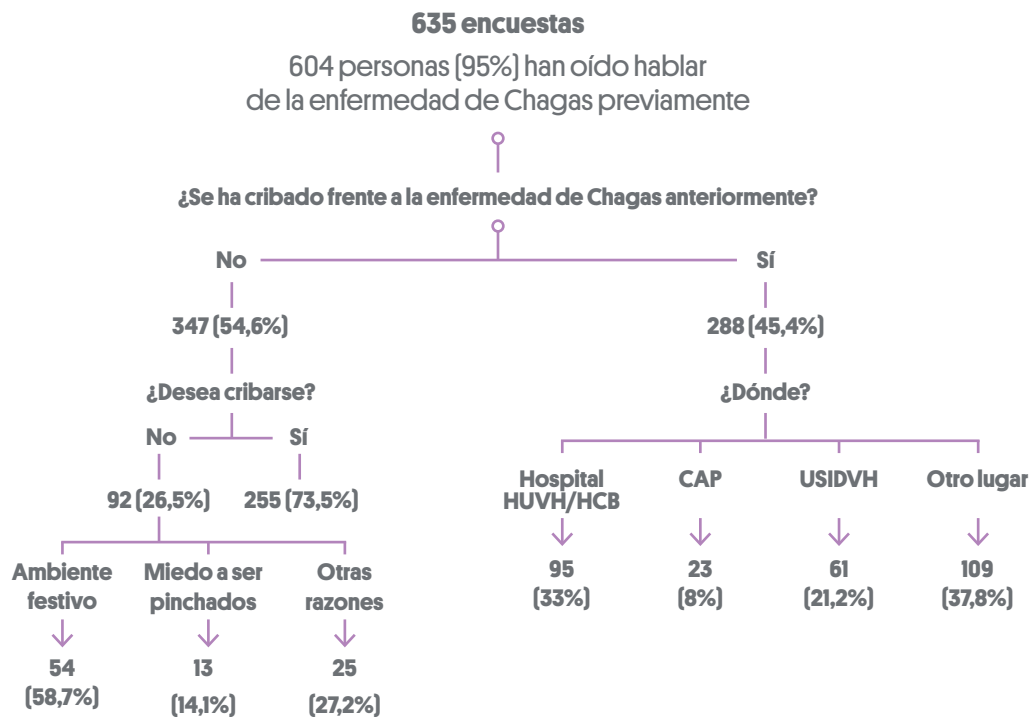
En los últimos años en nuestro entorno ha aumentado el número de personas que ya han sido cribadas frente *T. cruzi*. La edad y el tiempo de residencia en España son variables determinantes en el cribado. Las intervenciones de salud comunitaria son relevantes para facilitar el acceso al cribado y al diagnóstico, aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y disminuir el miedo a la enfermedad.

Referencias

1. Gascón J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop* 2010;115(1-2):22-7.
2. Navarro M, Navaza B, Guionnet A, López-Vélez R. Chagas Disease in Spain: Need for Further Public Health Measures. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(12): e1962.
3. Muñoz J, Gómez-Prat J, Gallego M, et al. Clinical profile of *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic setting: immigration and Chagas disease in Barcelona (Spain). *Acta Trop* 2009;111(1):51-5.
4. Ouaarab H, Claveria I, Caro J, et al. Cribado *in situ* de la enfermedad de Chagas con una intervención comunitaria: ¿puede mejorar la accesibilidad al diagnóstico y al tratamiento? *Gac Sanit* 2017;31(5):439-40.

Tablas y figuras

Figure 1: Resumen de las intervenciones realizadas.



*HUVH: Hospital Universitario Vall d'Hebron; HCB: Hospital Clínic de Barcelona; CAP: Centro de Atención primaria; USIDVH: Unidad de Salud Internacional Drassanes - Vall d'Hebron

Table 1: Análisis descriptivo de los cribados positivos.

	Intervención 1: Concierto Kjarkas 16/07/2017	Intervención 2: Fiesta de la Patria Boliviana 06/08/2017	Global
Mujeres (%)	67 [67%]	126 [73,68%]	193 [71,2%]
Bolivianos (%)	91 [91%]	147 [85,96%]	238 [87,8%]
Edad (P25-75)	35 [31-41]	38 [31-45]	37 [31-44]
Resultado positivo (%)	18 [10,65%]	6 [6,06%]	24 [8,9%]
Total cribados realizados	100	171	271

Table 2: Análisis descriptivo de los cribados positivos.

Mujeres (%)		18 [75%]	
Bolivianos (%)		23 [96%]	
Edad	< 20 a	1 [4,2%]	p=0,000
	< 20-29 a	1 [4,2%]	
	< 30-39 a	7 [29,1%]	
	40-49 a	4 [16,6%]	
	50-59 a	10 [41,7%]	
	> =60 a	1 [4,2%]	
Tiempo en España	< 10 a	2 [8,4%]	
	> 10 a	18 [75%]	
	Desconocido	4 [16,7%]	
Intervención 1		6 [25%]	
Intervención 2		18 [75%]	

www.isglobal.org

 @ISGLOBALorg
 Facebook.com/isglobal
 @ISGLOBALorg

ISGlobal Barcelona
Institute for
Global Health

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**