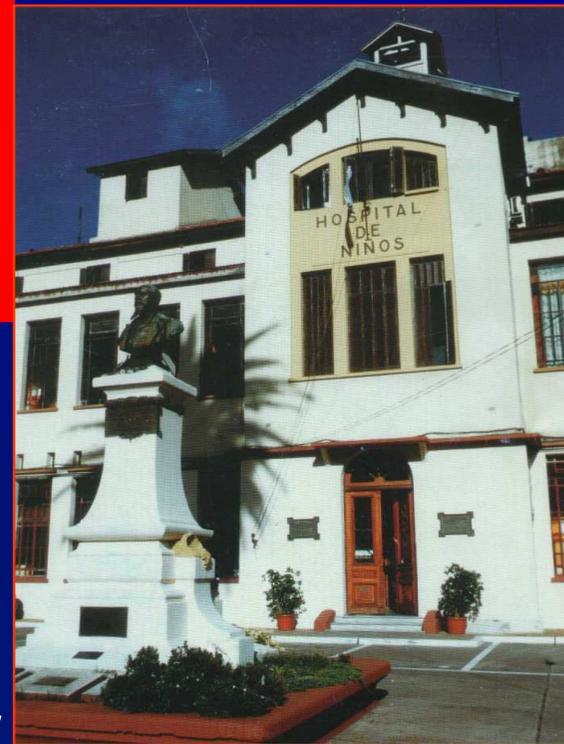


Enfermedad de Chagas

La mejor ciencia para los más olvidados



Jaime Altchek MD, PhD

Investigador principal CONICET

Jefe Servicio de Parasitología,

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez,

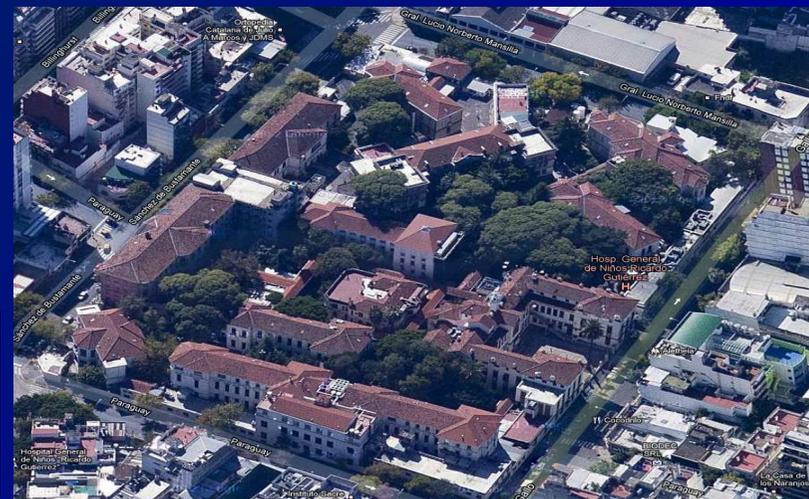
*IMIPP (Instituto multidisciplinario de investigaciones
pediátricas- CONICET- GCBA)*

Buenos Aires, Argentina

jaltchek@gmail.com



Servicio de Parasitología-Chagas
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"
Buenos Aires, Argentina
Centro Colaborador OPS / OMS en
Enfermedad de Chagas Pediátrica (2016)



Enfermedad de Chagas

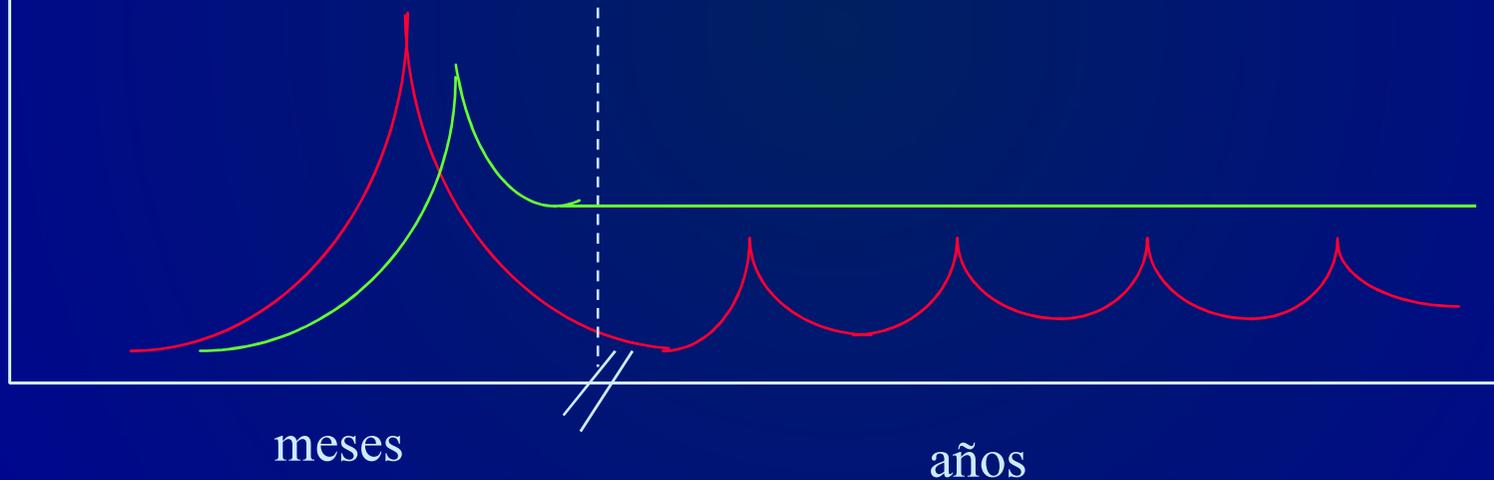


Fase Aguda

Parasitemia

Fase Crónica

Anticuerpos



HOSPITAL DE NIÑOS



Dr. RICARDO GUTIERREZ

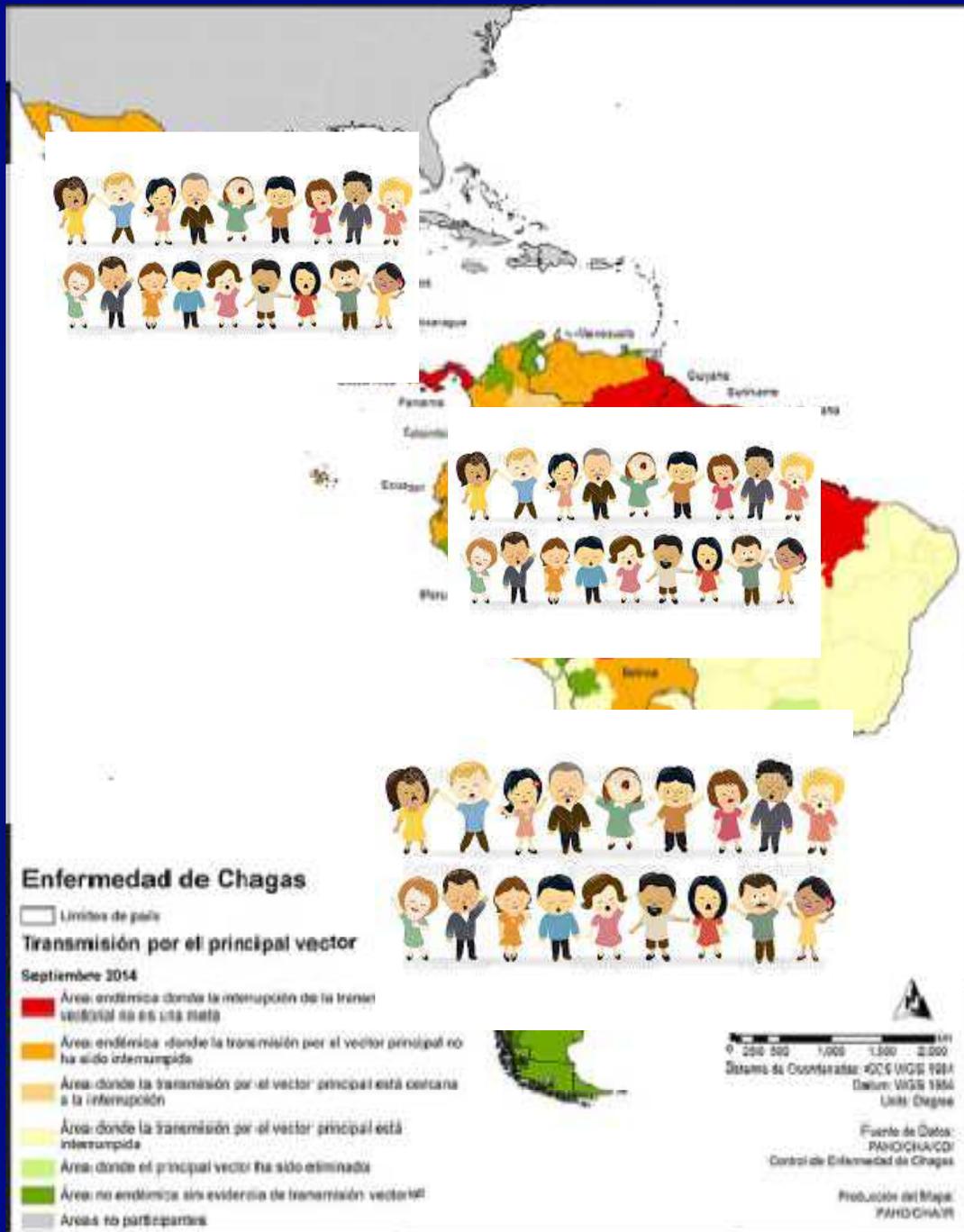


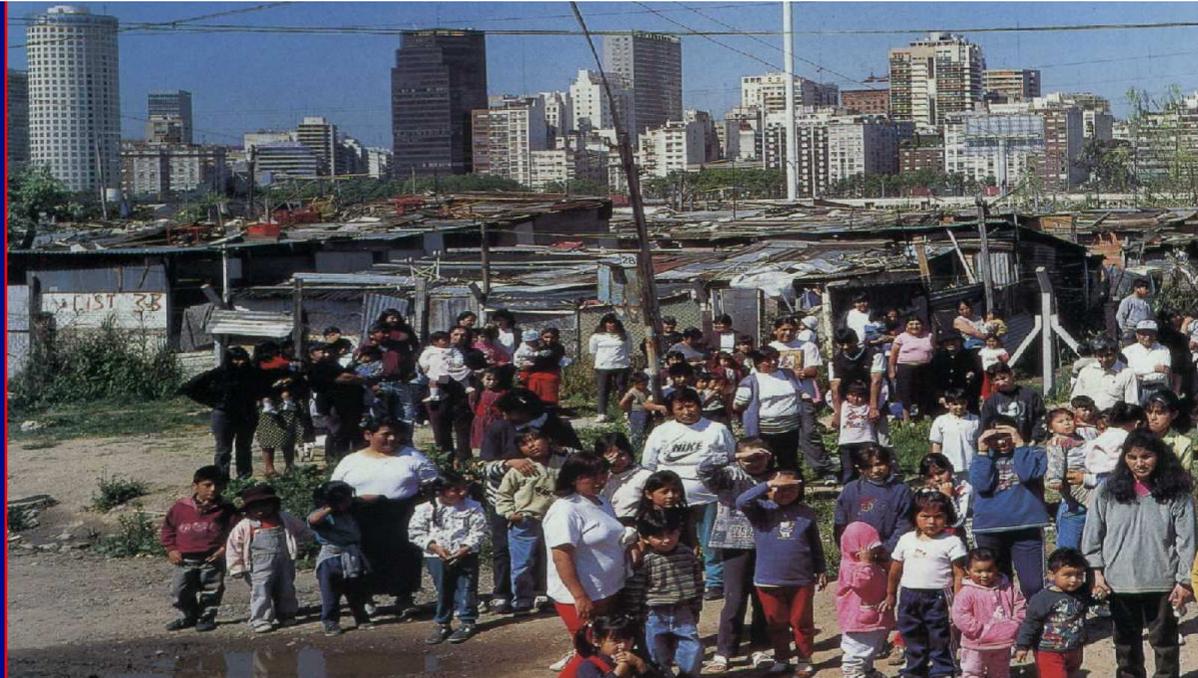
Table 1 **Estimated demographic and epidemiological parameters of Chagas disease in Latin America by country, 2010**
 Tableau 1 **Estimation des paramètres démographiques et épidémiologiques de la maladie de Chagas en Amérique latine par pays, 2010**

Latin American countries – Pays d'Amérique latine	Population	Estimated no. of people infected by <i>T. cruzi</i> – Estimation du nombre de personnes infectées par <i>T. cruzi</i>	Estimated annual no. of new cases due to vectorial transmission – Estimation du nombre annuel de nouveaux cas dus à la transmission vectorielle	Estimated no. of women aged 15–44 years with <i>T. cruzi</i> infection – Estimation du nombre de femmes âgées de 15 à 44 ans infectées par <i>T. cruzi</i>	Estimated annual no. of cases of <i>T. cruzi</i> infec- tion due to congenital transmission – Estimation du nombre annuel de cas d'infection à <i>T. cruzi</i> dus à la transmission congénitale	Estimated prevalence of <i>T. cruzi</i> infec- tion per 100 habitants – Estimation de la prévalence des infections à <i>T. cruzi</i> pour 100 habitants	Estimated incidence due to vectorial transmis- sion per 100 habitants – Estimation de l'incidence due à la transmission vectorielle pour 100 habitants	Estimated incidence of <i>T. cruzi</i> infec- tion due to congenital transmission per 100 live births – Estimation de l'incidence des infections à <i>T. cruzi</i> dus à la transmission congénitale pour 100 naissances vivantes	Estimated population at risk of <i>T. cruzi</i> infection – Estimation de la population exposée au risque d'infec- tion à <i>T. cruzi</i>	Estimated no. of people with Chagasic cardiopathy – Estimation du nombre de personnes atteintes de cardiopathie chagasicque	Estimated prevalence of <i>T. cruzi</i> infec- tion among blood donors – Estimation de la prévalence de l'infection à <i>T. cruzi</i> chez les donneurs de sang
Argentina – Argentine	41 343 000	1 505 235	1 078	211 102	1 457	3.640	0.0020	0.210	2 242 528	376 309	3.130
Belize	315 000	1 040	10	272	25	0.330	0.0030	0.333	70 252	200	N/A
Bolivia – Bolivie	9 947 000	607 186	8 087	199 351	616	6 104	0.0810	0.235	586 434	121 437	2.320
Brazil – Brésil	190 755 799	1 156 821	46	119 298	571	0.03	0.084 per 100.000 – 0.084 pour 100.000	0.020	25 474 365	231 364	0.180
Chile – Chili	17 095 000	119 660	0	11 771	115	0.699	0	0.046	0	35 898	0.160
Colombia – Colombie	45 805 000	437 960	5 274	116 221	1 046	0.956	0.0110	0.114	4 813 543	131 388	0.410
Costa Rica	4 516 000	7 667	10	1 728	61	0.169	0.0002	0.080	233 333	2 300	0.045
Ecuador – Équateur	14 483 499	199 872	2 042	62 898	696	1.379	0.0140	0.317	4 199 793	40 384	0.190
El Salvador	6 952 000	90 222	972	18 211	234	1.297	0.0130	0.187	1 019 000	18 044	1.610
Guatemala	13 550 000	166 667	1 275	32 759	164	1.230	0.0090	0.035	1 400 000	20 833	1.340

Urban Chagas disease in children and women in primary care centres in Buenos Aires, Argentina

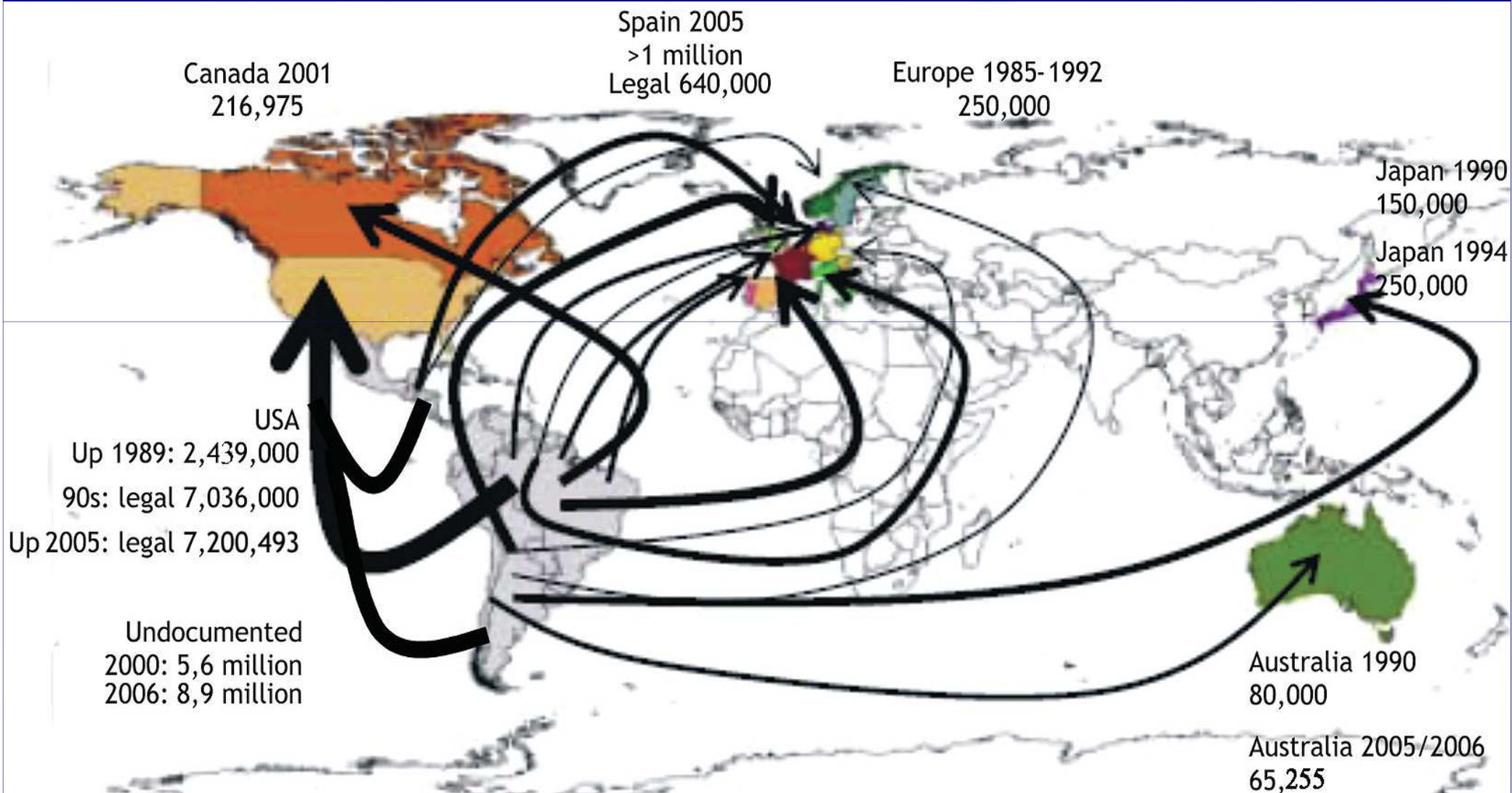
Guillermo Moscatelli^{1/+}, Ada Berenstein², Ana Tarlovsky³, Susana Siniawski², Miguel Biancardi¹,
Griselda Ballering¹, Samanta Moroni¹, Marta Schwarcz⁴, Susana Hernández⁴,
Facundo García-Bournissen¹, Andrés Espejo Cozzi⁴, Héctor Freilij¹, Jaime Altcheh¹

¹Ricardo Gutiérrez Children's Hospital, Department of Parasitology and Chagas, Buenos Aires, Argentina ²Primary Care Centre, Community Action Centre 15, Buenos Aires, Argentina ³Primary Care Centre, Community Action Centre 11, Buenos Aires, Argentina ⁴Interamerican Open University, Centre of Studies on Human Science and Health, Buenos Aires, Argentina



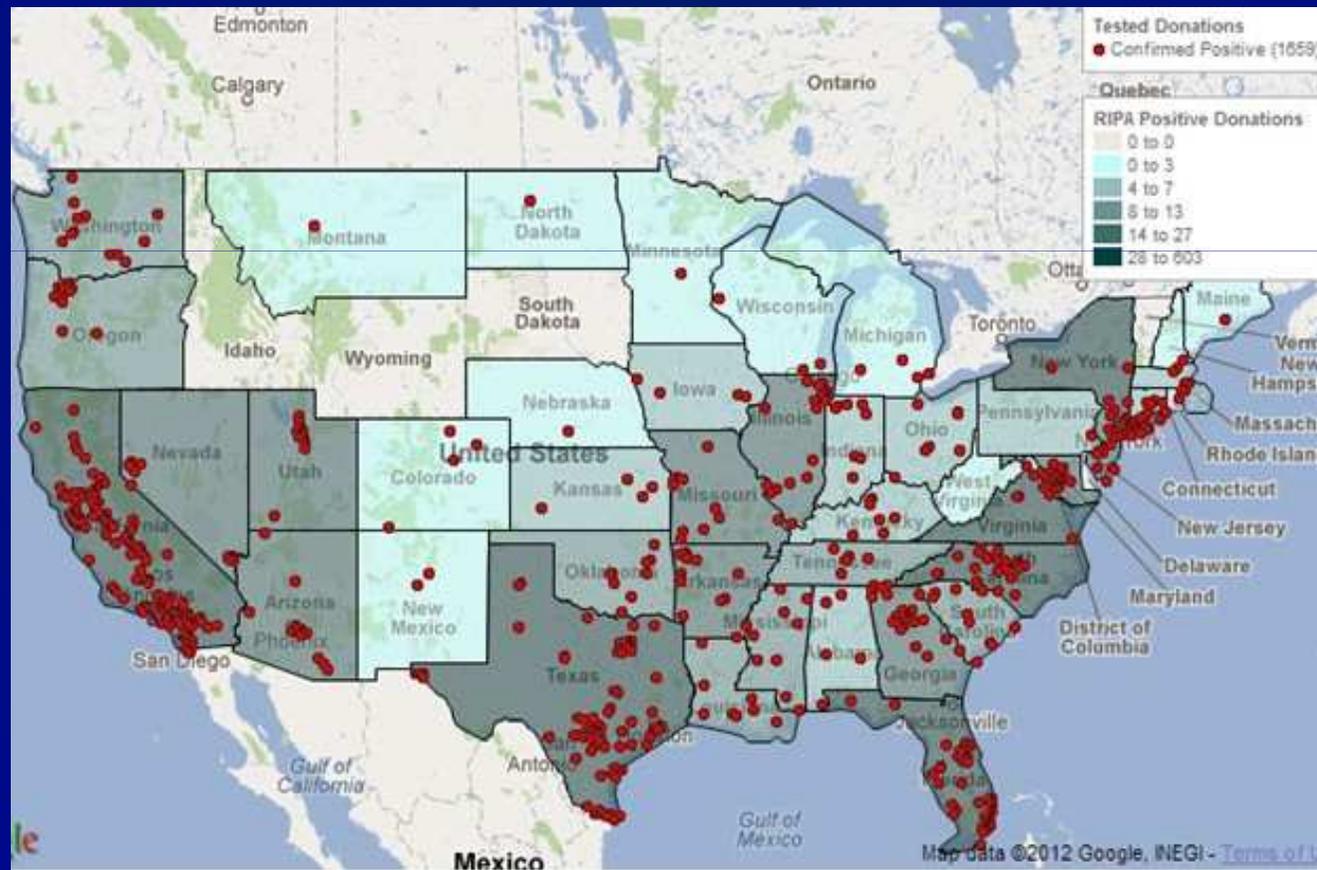
Enfermedad de Chagas

Flujo migratorio



Screening and Treatment of Chagas Disease in Organ Transplant Recipients in the United States, Recommendations from the Chagas in Transplant Working Group

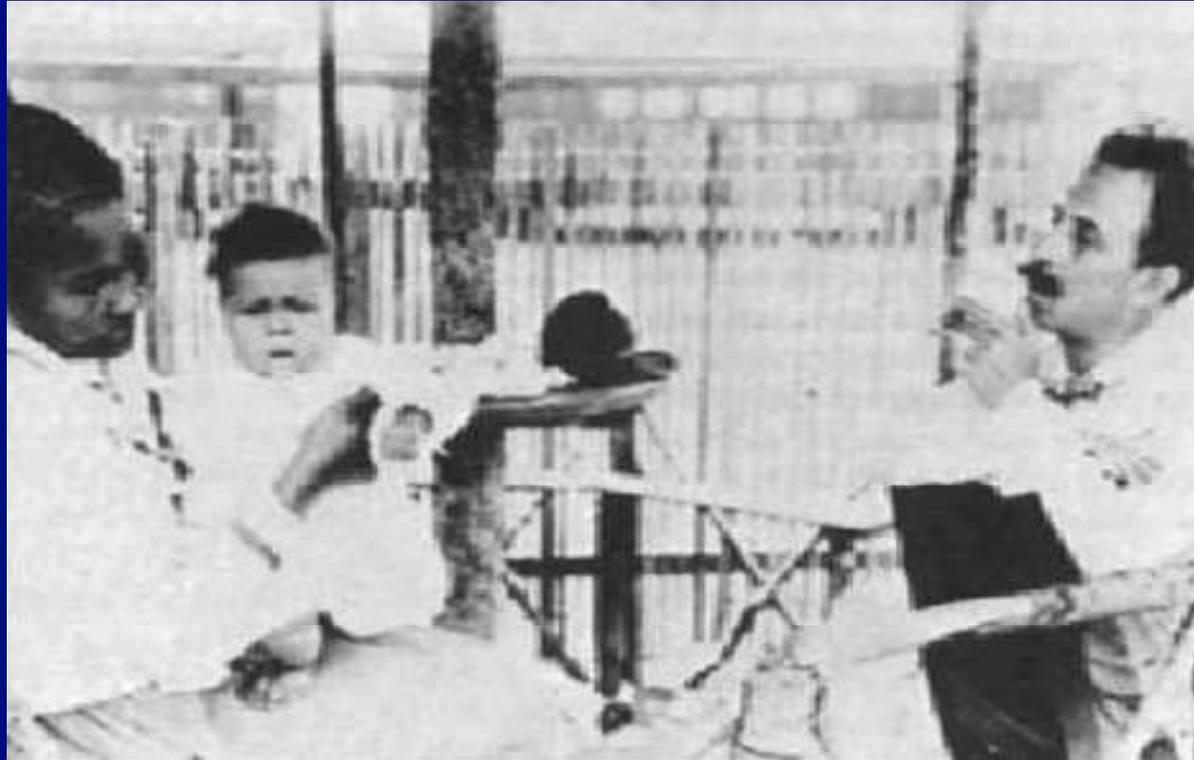
P. V. Chin-Hong; B. S. Schwartz; C. Bern; S. P. Montgomery; S. Kontak; B. Kubak; M. I. Morris; M. Nowicki; C. Wright; M. G. Ison American Journal of Transplantation. 2011;11(4):672-680.



Infeccion vectorial

Fase aguda (1-2 sem)

- Alta parasitemia
 - Métodos de concentración capa de blancos
 - PCR muy sensible. Debe ser validada en estudios clínicos
- 90-95 % **ASINTOMÁTICOS**
- Sintomáticos
 - Signos en puerta de entrada (Chagoma)
 - Fiebre, hepatoesplenomegalia
 - Poco frec. miocarditis, meningoencefalitis



Enfermedad de Chagas : niños

Infeccion vectorial (Signo Romaña)



**Mujer francesa en Paris
procedente de Guyana Francesa**
Emerg Infect Dis 2008; 14: 644-6.



Vías de infección en áreas bajo control vectorial

- Transplacentario: 3-7% de transmisión en hijos de madres en fase crónica.
- Transfusional: por dador infectado.
- Infrecuente: Oral, Transplantes, accidente laboratorio.

La transmisión transplacentaria es la generadora del mayor número de nuevos casos



Infección Materna

Invasión al torrente sanguíneo

Infección fetal

Infección de placenta

Efectos en crecimiento
y en viabilidad

Sin infección fetal

ASINTOMÁTICO

Sintomático

Infección persistente

Lesiones a distancia

Muerte embrionaria
Aborto - Mortinato
RCIU
Prematurez
Hepatoesplenomegalia
Lesión de SNC
Lesión ocular?

Cardiopatía
Trast. GI

Lesión ocular?
lesión auditiva?
trastornos de aprendizaje?



Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis

EJ Howard,^a X Xiong,^a Y Carrier,^{b,c} S Sosa-Estani,^d P Buekens^a

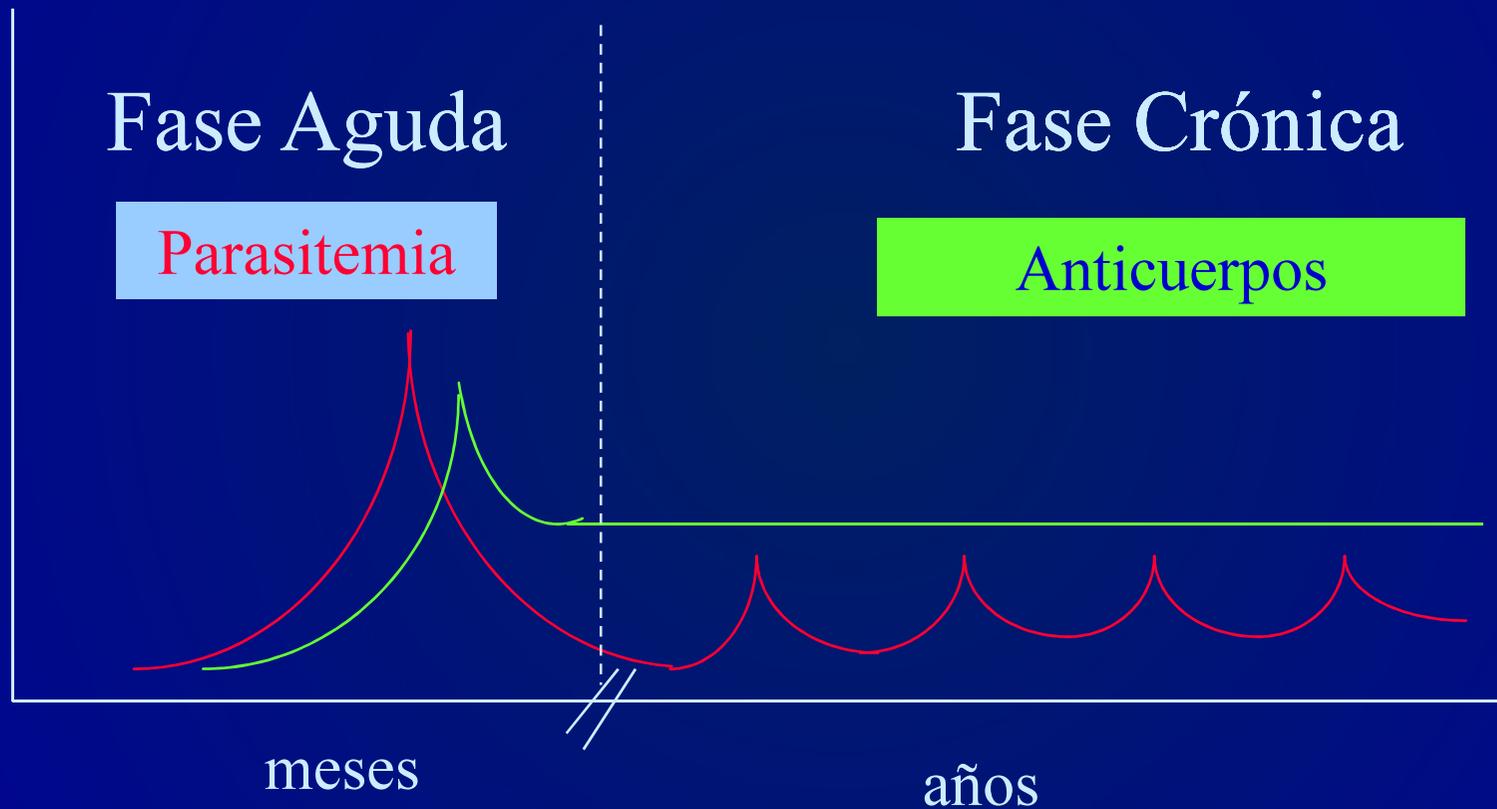
	No. of studies	Pooled congenital infection rate (95% CI)
Method of diagnosis		
Direct parasitology and/or serology	22	4.6% (3.4–5.7%)
PCR	9	6.0% (4.3–7.7%)
Mixed/other	27	4.5% (3.4–5.5%)
Endemicity of country		
Endemic	30	5.0% (4.0–6.0%)
Non-endemic	21	2.7% (1.9–3.5%)
Sensitivity analysis		
Excluding studies with zero congenital infections	38	4.8% (4.0–5.7%)



Una madre con enfermedad de Chagas crónica puede transmitir el *T. cruzi* en uno o más embarazos.

Enfermedad de Chagas

Diagnóstico



Métodos parasitológicos directos

Serología (2 técnicas **cuantitativas**)

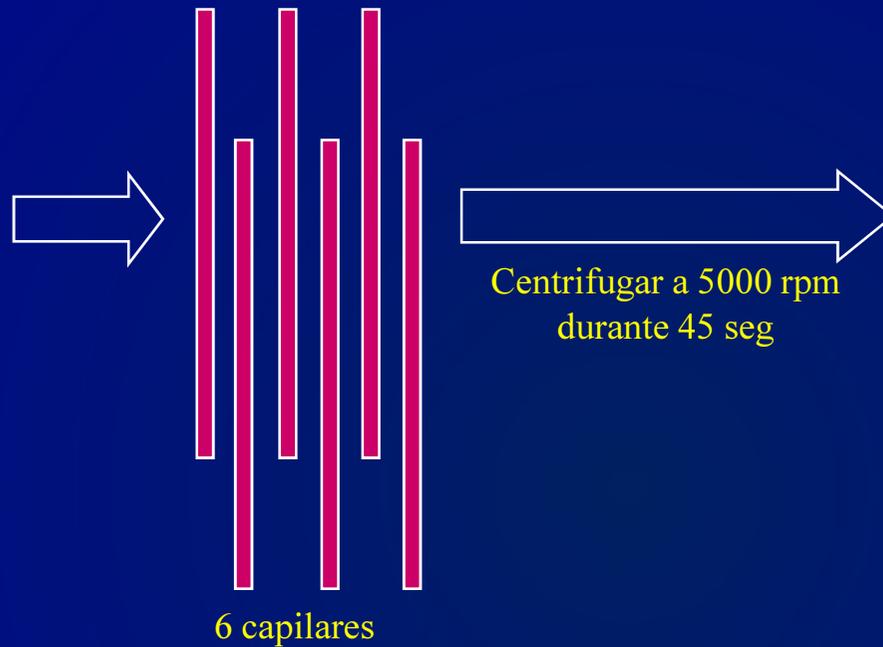


Diagnóstico

- Métodos Parasitológicos
- Directos
 - Gota gruesa
 - Microhematocrito
 - PCR
- Indirectos
 - Xenodiagnóstico
 - Hemocultivo
 - IRL
- Métodos Serológicos
 - ~~Machado Guerreiro~~
 - HAI
 - Elisa
 - IFI
 - AP

Microhematocrito

Freilij H, *et al.* J Clin Microb 1983;18(2):327-30



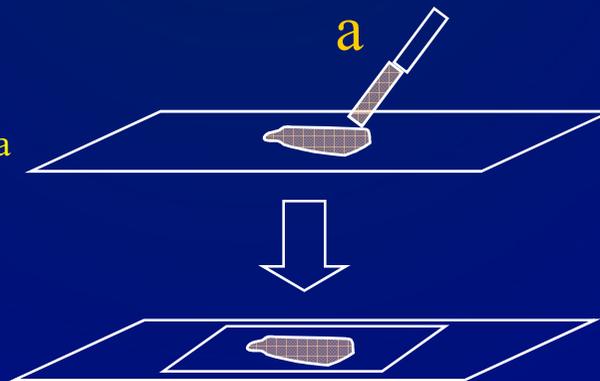
Corte por debajo de la capa de leucocitos



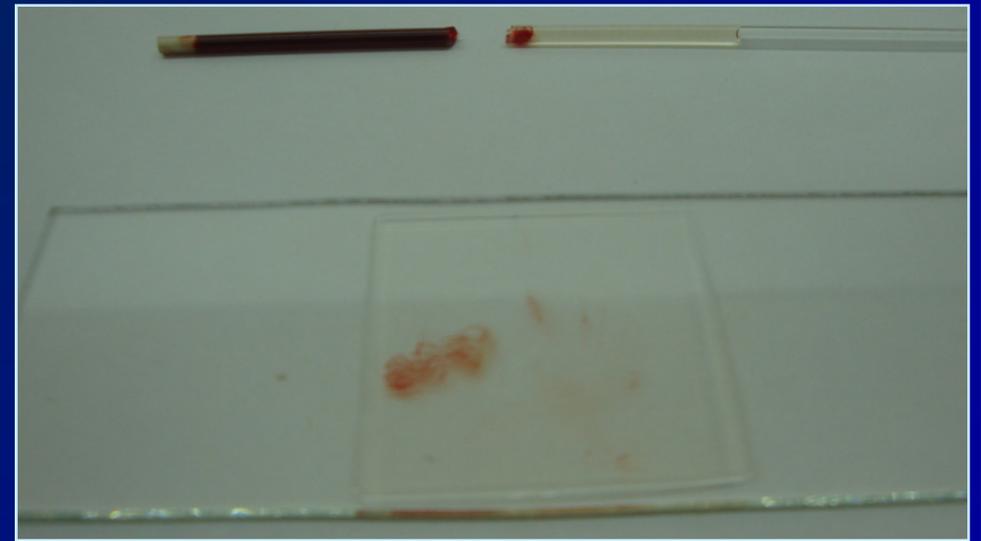
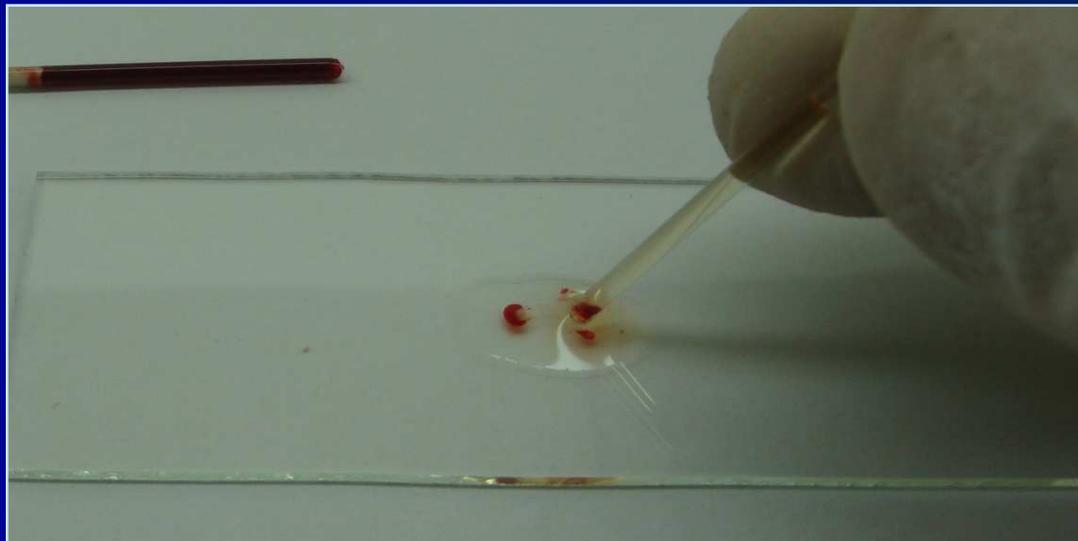
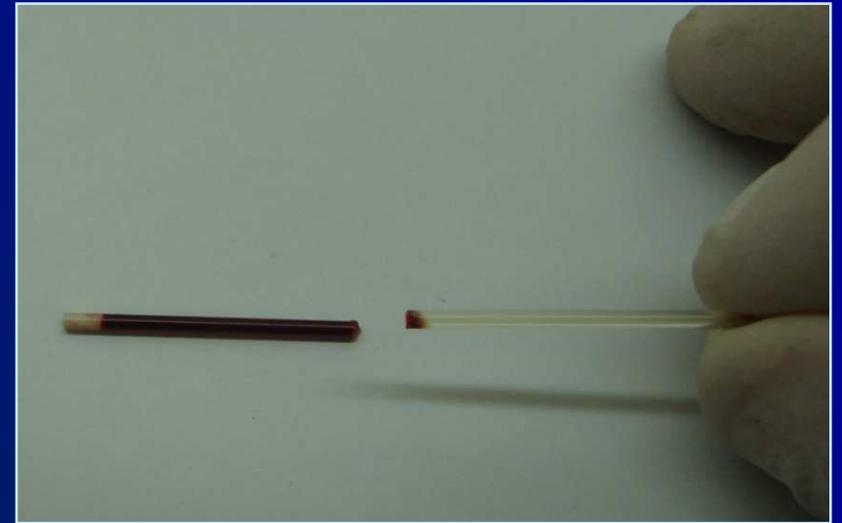
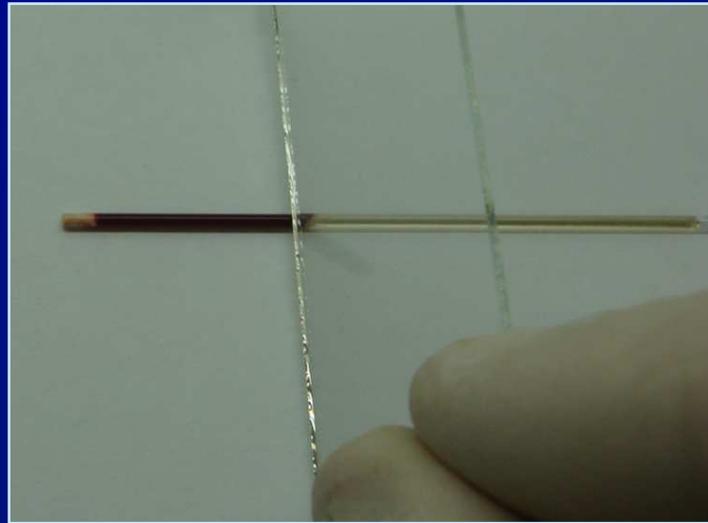
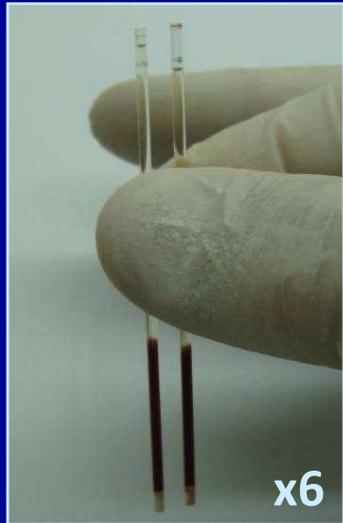
La capa de blancos se coloca sobre porta y cubreobjeto



Observación microscópica 400X por 20 minutos



METODO DEL CAPILAR DE MICROHEMATOCRITO



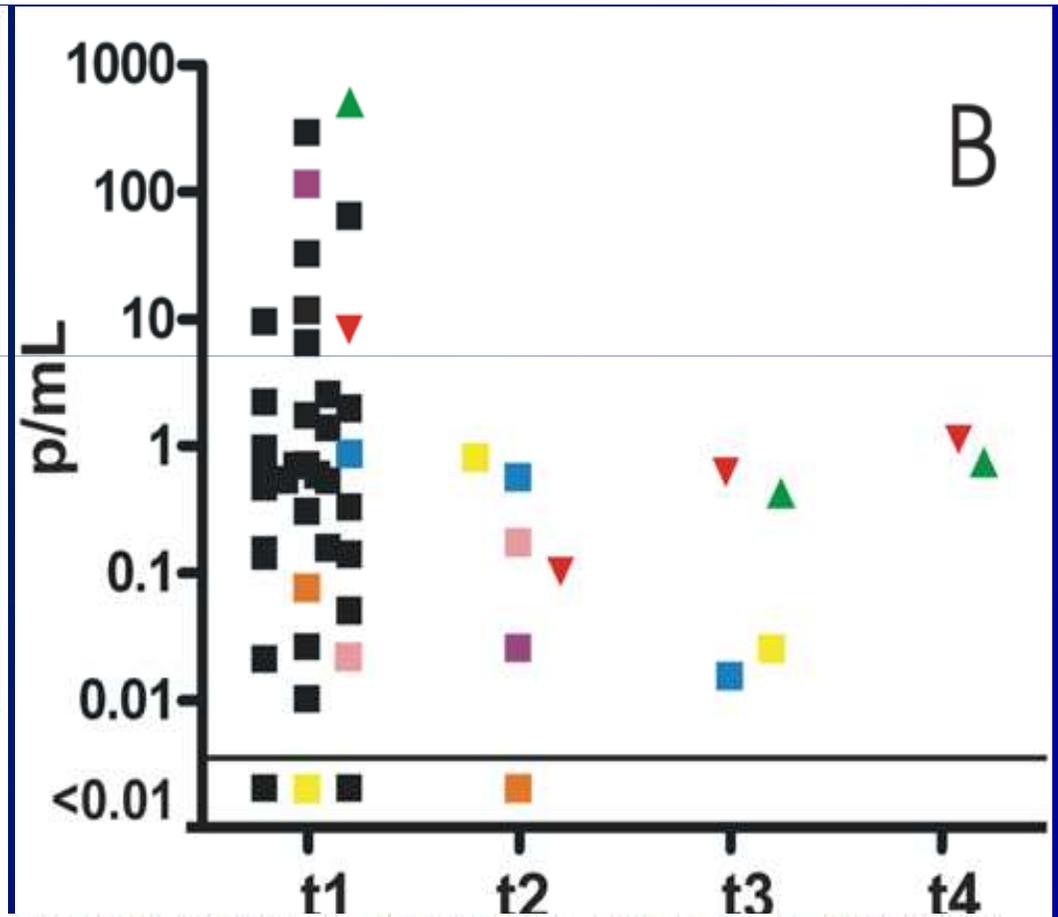
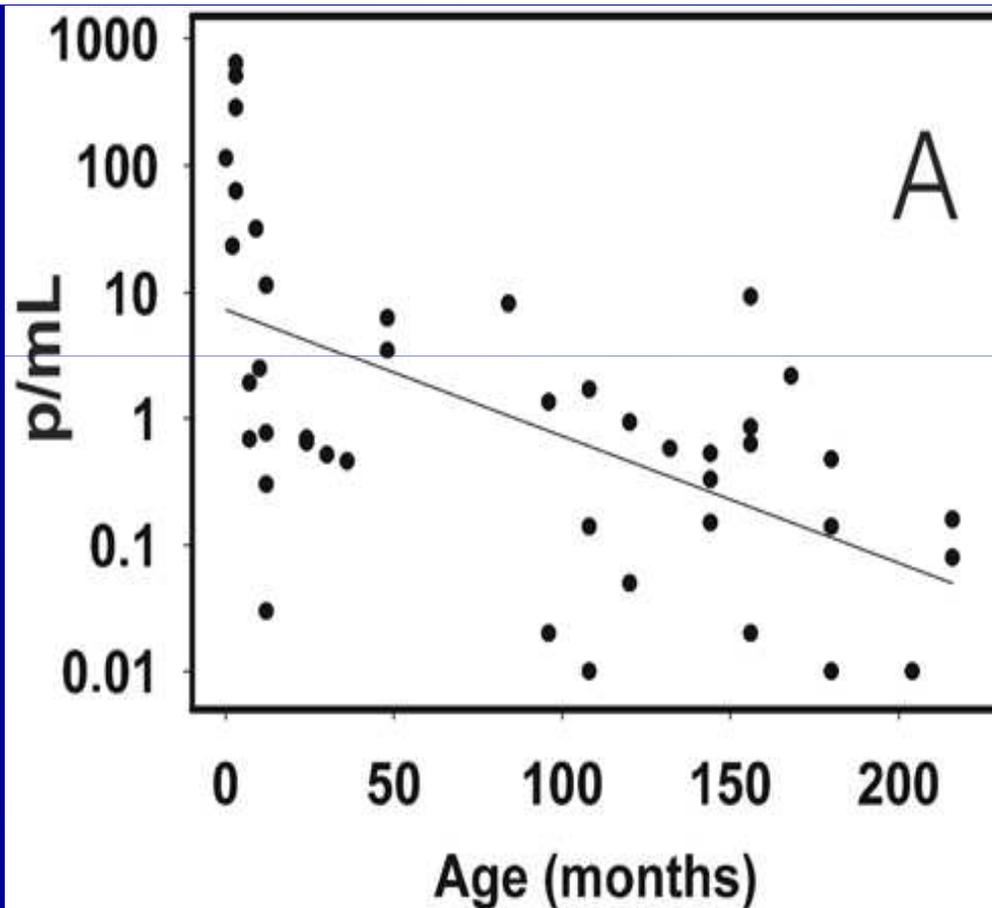




Accurate Real-Time PCR Strategy for Monitoring Bloodstream Parasitic Loads in Chagas Disease Patients

Tomas Duffy¹, Margarita Bisio¹, Jaime Altcheh², Juan Miguel Burgos¹, Mirta Diez³, Mariano Jorge Levin¹, Roberto Rene Favaloro³, Hector Freilij², Alejandro Gabriel Schijman^{1*}

¹Laboratorio de Biología Molecular de la Enfermedad de Chagas, Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI-CONICET), Buenos Aires, Argentina, ²Parasitology Unit of the "Ricardo Gutiérrez" Children's Hospital, Buenos Aires, Argentina, ³Transplant Unit of the Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Fundación "René Favaloro", Buenos Aires, Argentina



Citation: Duffy T, Bisio M, Altcheh J, Burgos JM, Diez M, et al. (2009) Accurate Real-Time PCR Strategy for Monitoring Bloodstream Parasitic Loads in Chagas Disease Patients. *PLoS Negl Trop Dis* 3(4): e419. doi:10.1371/journal.pntd.0000419

Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction

Alejandro G. Schijman^{1*}, Jaime Altcheh², Juan M. Burgos¹, Miguel Biancardi², Margarita Bisio²,
Mariano J. Levin¹ and Héctor Freilij²

Table 1. Characteristics of paediatric groups. Comparison of conventional serology, microhaematocrit and PCR for diagnosis of CI

Group (no.)	Group characteristics				No. positive/no. tested (%)		
	diagnosis	no.	M/F	mean age (range)	serology	MH	PCR
GA (50)	CI	17	6/11	2.5 months (12 days–6 months)	14/17 (82.4)	14/17 (82.4)	17/17 (100)
	NI	33	12/21	1.9 months (8 days–6 months)	19/33 (57.6)	0/33 (0)	1/33 (3)
GB (102)	CI	61	31/30	7.4 years (8 months–17 years)	61/61 (100)	ND	45/61 (73.8)
	NI	41	16/25	5.2 years (8 months–10 years)	0/41 (0)	ND	0/41 (0)
GA + GB (152)	CI	78	37/41	5.8 years (12 days–17 years)	75/78 (96.1)	14/17 (82.3)	62/78 (79.5)
	NI	74	28/46	2.9 years (8 days–10 years)	19/74 (25.7)	0/33 (0)	1/74 (1.3)
GC (22)	NI	22	10/12	5.1 years (8 months–15 years)	0/22 (0)	ND	0/22 (0)

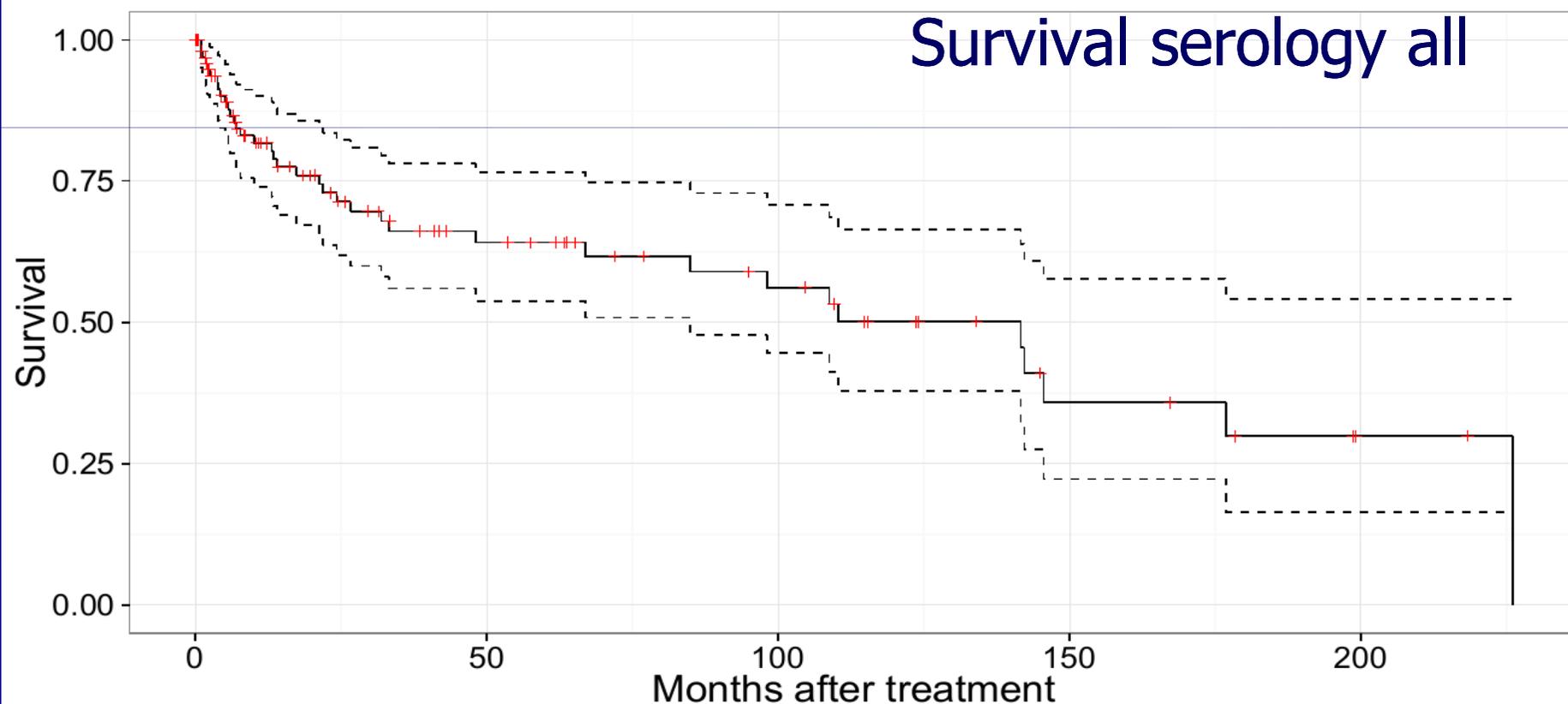
Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction

**Alejandro G. Schijman^{1*}, Jaime Altcheh², Juan M. Burgos¹, Miguel Biancardi², Margarita Bisio²,
Mariano J. Levin¹ and Héctor Freilij²**

- **PCR Convencional Kinetoplasto (mitochondrial) DNA**
 - primers 121-122
- **Resultados: PCR negativizo en 96.8% de los niños tratados a 2 años postto**
- **PCR negativa en 95.7% (CI95 78 to 99) en tratados con NFTX y 100%(CI95 80 to 100) en tratados con BZ (data not shown)**

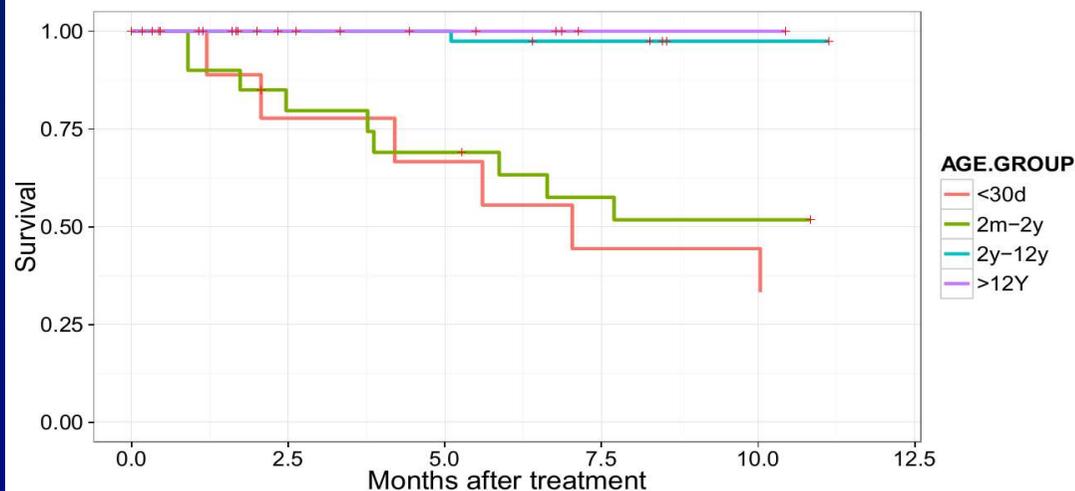
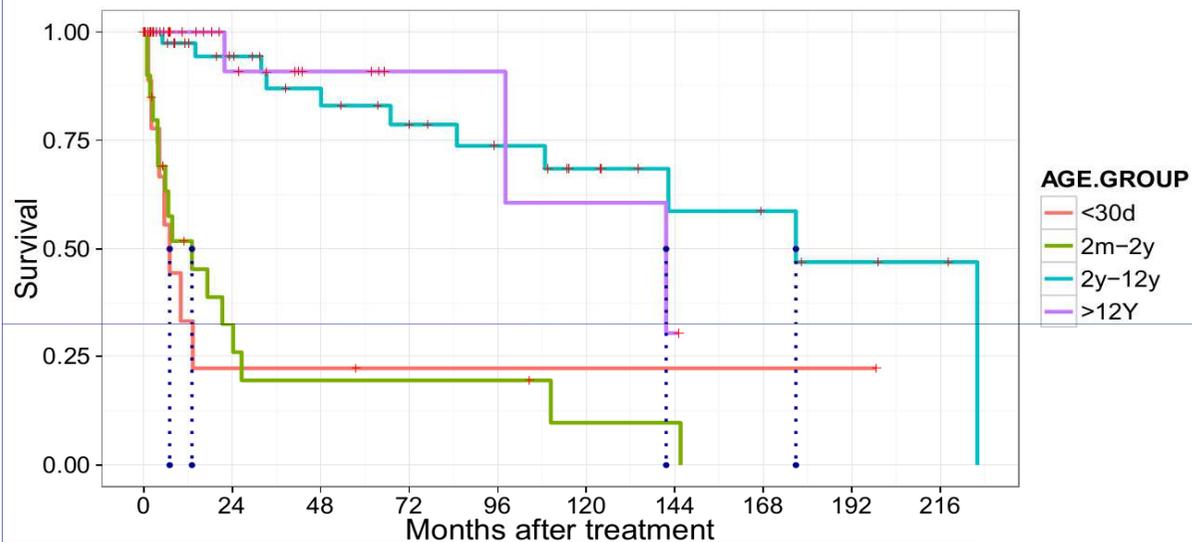
Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction

Alejandro G. Schijman^{1*}, Jaime Altcheh², Juan M. Burgos¹, Miguel Biancardi², Margarita Bisio²,
Mariano J. Levin¹ and Héctor Freilij²



Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction

Alejandro G. Schijman^{1*}, Jaime Alteché², Juan M. Burgos¹, Miguel Biancardi², Margarita Bisio²,
Mariano J. Levin¹ and Héctor Freilij²



Madre reactiva

Niño < 8 meses

Niño > de 8 meses

Parasitemia

Serología

(+)

neg

(+)

neg

Tratamiento

Freilij H, Altcheh J. 1995, Clin Infect Dis 21;551-5.



Infección Materna

Invasión al torrente sanguíneo

Infección fetal

Infección de placenta

Efectos en crecimiento
y en viabilidad

Sin infección fetal

ASINTOMÁTICO

Sintomático

Infección persistente

Lesiones a distancia

Muerte embrionaria
Aborto - Mortinato
RCIU
Prematurez
Hepatoesplenomegalia
Lesión de SNC
Lesión ocular?

Cardiopatía
Trast. GI

Lesión ocular?
lesión auditiva?
trastornos de aprendizaje?



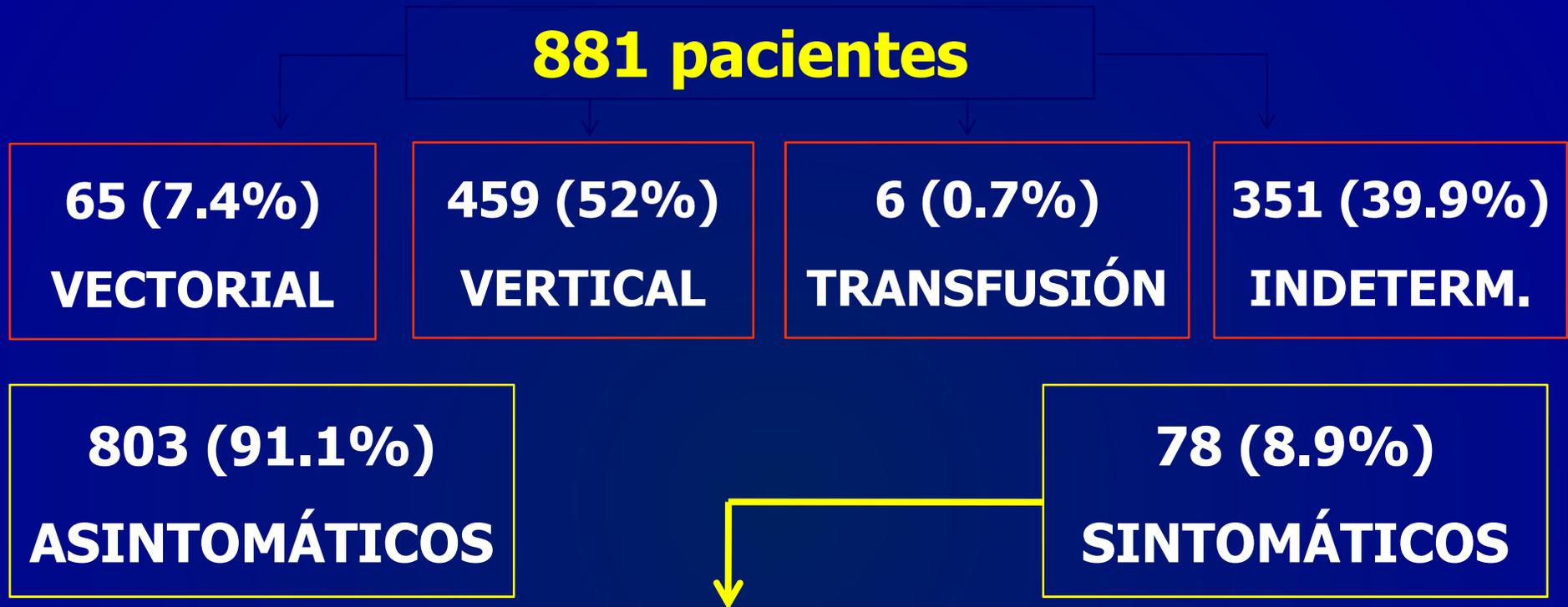
Hallazgos clinicos en 176 niños con Chagas congénito

Clinical	N (%)
Asymptomatic	114 (64.98)
Hepatoesplenomegaly	49 (27.93)
Hepatitis	20 (11.40)
Sepsis	9 (5.13)
Meningoencefalitis	5 (2.85)
Myocarditis	4 (2.28)
Hemolytic anemia	2 (1.14)

Altcheh J. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38:41-5.



Experiencia en nuestro Servicio...



- Lesiones en piel n=32 (41%)
- Hepatitis / Hepatomegalia n=30 (38.4%)
- SNC n=7 (9%)
- Alteraciones hematológicas n=6 (7,7%)
- Alteraciones digestivas n=3 (3.9%)



Tratamiento

Benznidazol (Lafepe, Brasil, Abarax[®], ELEA)

Dosis: 5-10 mg/Kg/día en 2 dosis.

Presentación: comprimidos 12.5?, 50 y 100 mg.



Nifurtimox (Lampit[®], Bayer)

Dosis: 10-15 mg/Kg/día en 3 dosis.

Presentación: comprimidos 120 mg. 30 mg ?



Duración: 60 días ?.



Un niño **NO** es un adulto pequeño...

un adulto pequeño,
es un señor bajito



Adverse Events After the Use of Benznidazole in Infants and Children With Chagas Disease



WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: Treatment of Chagas disease with benznidazole in adults leads to a high incidence of severe drug reactions. However, benznidazole seems to lead to less frequent (and less severe) ADRs in children, but there are scarce data on the subject.



WHAT THIS STUDY ADDS: We describe a cohort of children with Chagas disease treated with benznidazole. A lower incidence of ADRs was observed in smaller children compared with older children and adults. All ADRs observed were mild, and treatment response was excellent.

Los niños menores toleran mejor la medicación

AUTHORS: Jaime Alcheh, MD,^a Guillermo Moscatelli, MD,^a Samanta Moroni, MD,^a Facundo Garcia-Bournissen, MD,^b and Hector Freilij, MD^a

^a*Servicio de Parasitología y Enfermedad de Chagas, Hospital de Niños R Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina; and* ^b*Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada*

KEY WORDS

infant, children, Chagas disease, congenital, benznidazole, adverse events, pediatric pharmacology

ABBREVIATIONS

ADR—adverse drug reaction

CI—confidence interval

IQR—interquartile range

CNS—central nervous system

www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-1172

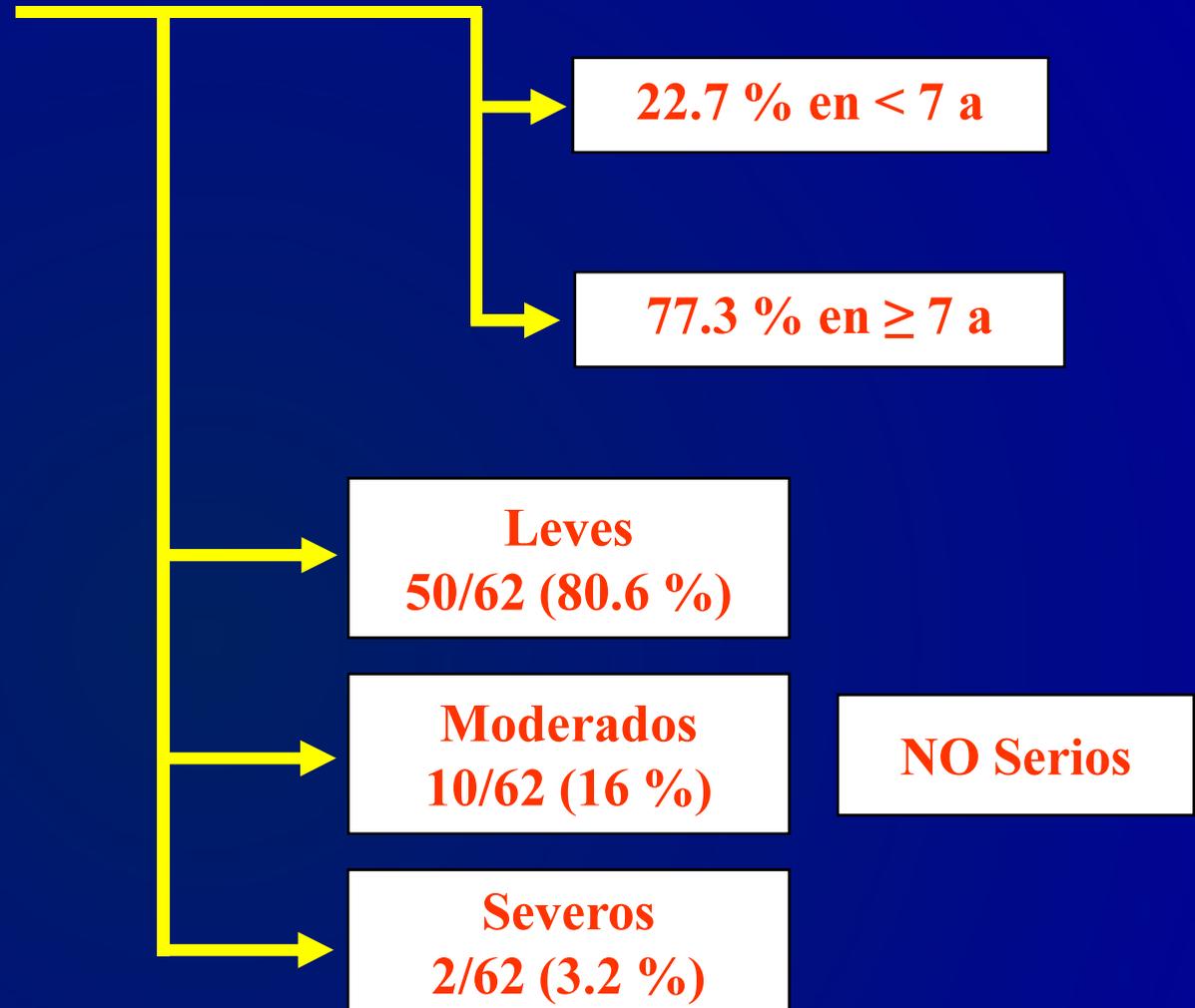
doi:10.1542/peds.2010-1172

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

EVENTOS ADVERSOS (107 pacientes)

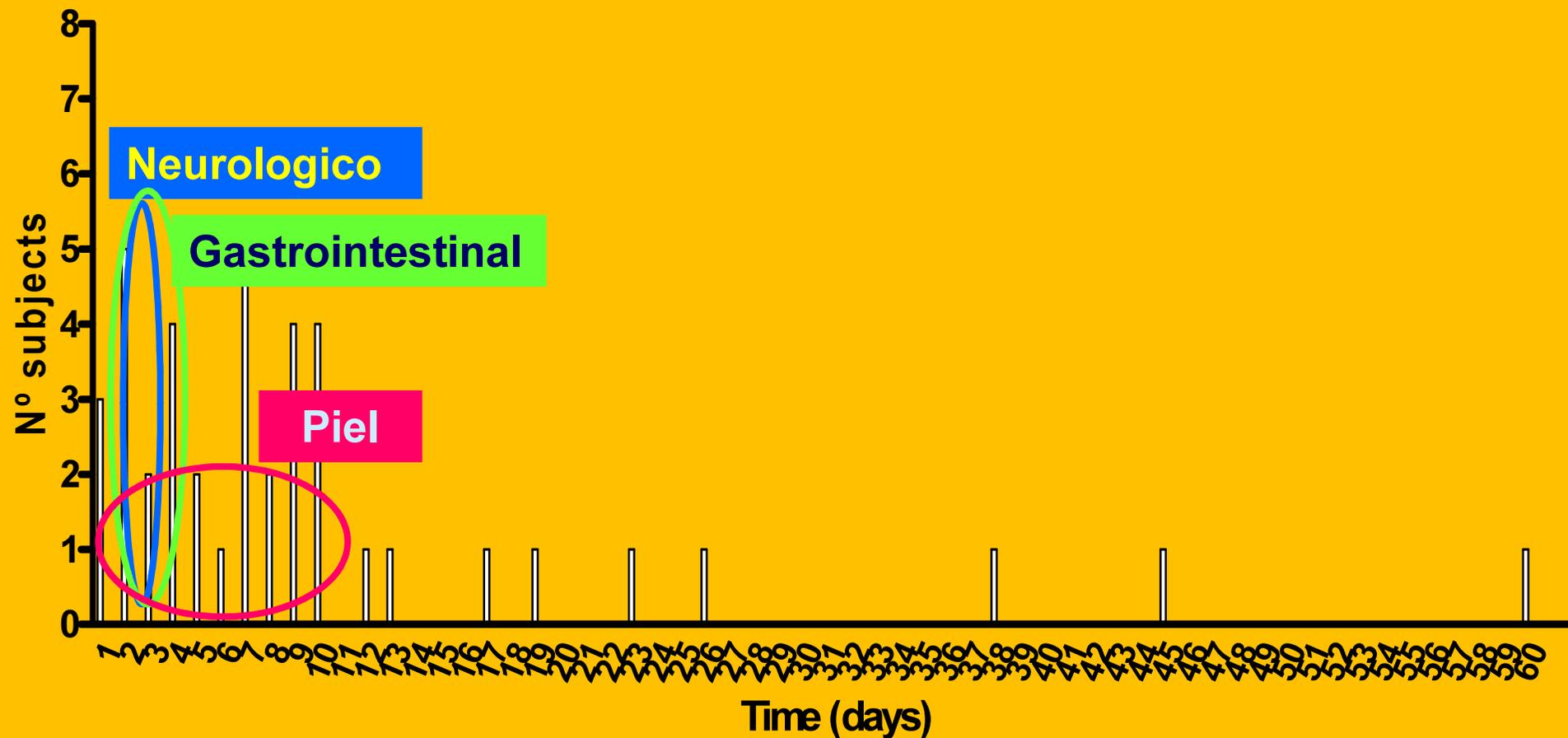
- 41% presentaron EA
- 21% en piel
- 9% SNC
- 8.5% GI
- 28% Alt. Bioquímicas
- Edad media 9.9 años
- 73% en los 1^{ros} 10 días



Adverse Events After the Use of Benznidazole in Infants and Children With
Chagas Disease
Jaime Altcheh, Guillermo Moscatelli, Samanta Moroni, Facundo Garcia-Bournissen
and Hector Freilij
Pediatrics published online Dec 20, 2010;
DOI: 10.1542/peds.2010-1172

PEDIATRICS[®]
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Onset of adverse events related to treatment time



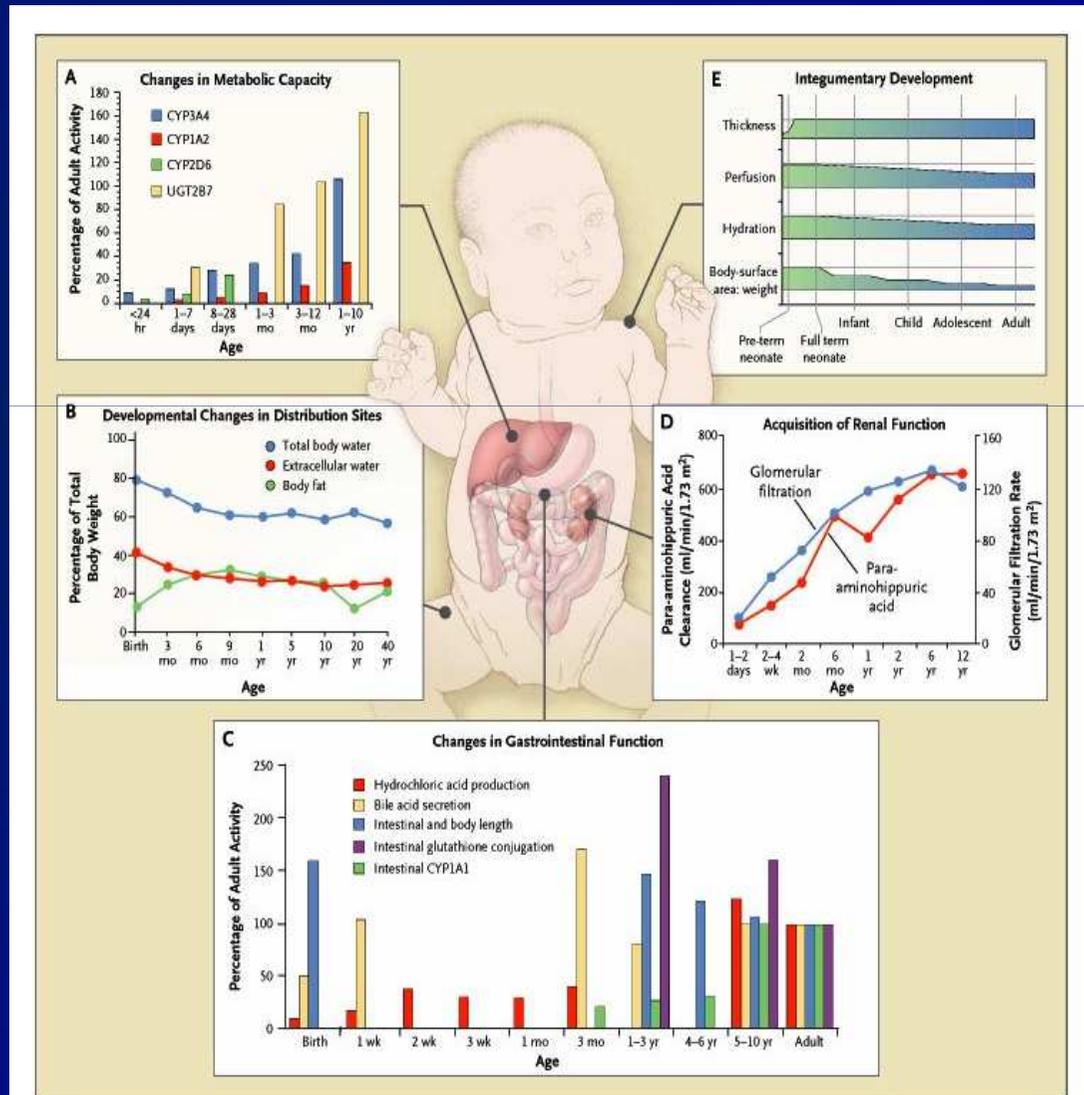
Nifurtimox

Lead Author	Country year	Phase	Age	N	Doses mg/kg/d	Duration Treatment	Efficacy	Safety
Altchek	Argentina 2005	Acute	15d-10y	168	10-15	60d	Sero-conversion: 87-100%	Irritability, anorexia, vomiting
Bianchi	Colombia 2015	Asymp. Chronic	9-19y	62	8-12	60d	Sero-conversion: 13.5% of pts @ 12m vs BL 42% of pts @ 30m vs. BL 88% decrease in qPCR @ 30m vs BL	ECG abnormality, hyperexia, headache, abdominal pain, asthenia
Bocca Tourres	Argentina 1969	Acute	various	88	12-30	30-90d	Decreased fever, irritability, chagoma, lymphadenopathy 59-79% sero-conversion + neg. xenodiagnosis	Anorexia, loss appetite
Lugones	Argentina 1969	Acute	0- >14y	407	15-25	90d	Resolution of fever, headache, local edema, erythema, adenopathy Decreased cardiomegaly resolution	Anorexia, nausea, excitation, vomiting, gastralgia
Wegner	Arg, Braz, S.Salv 1972	Acute	0 -16y	439	12.5-20	90d	Decreased hepatomegaly, splenomegaly, edema, chagoma Sero-conversion: 81% NFX vs 0% placebo at 20m	Anorexia, nausea, vomiting, nervous-ness, gastric pain, skin conditions

Los niños son diferentes

Los niños son diferentes en:

- Absorción
 - Distribución
 - Función renal (excreción)
 - Función hepática (metabolismo)
 - Farmacodinamia:
- Respuesta terapéutica
Eventos adversos



BNZ formulation problem



100 mg



$1/8 = 12,5 \text{ mg}$



 **WARNING:**
CHOKING HAZARD - Small Parts
Not for children under 3 years of age.

Population Pharmacokinetic Study of Benznidazole in Pediatric Chagas Disease Suggests Efficacy despite Lower Plasma Concentrations than in Adults

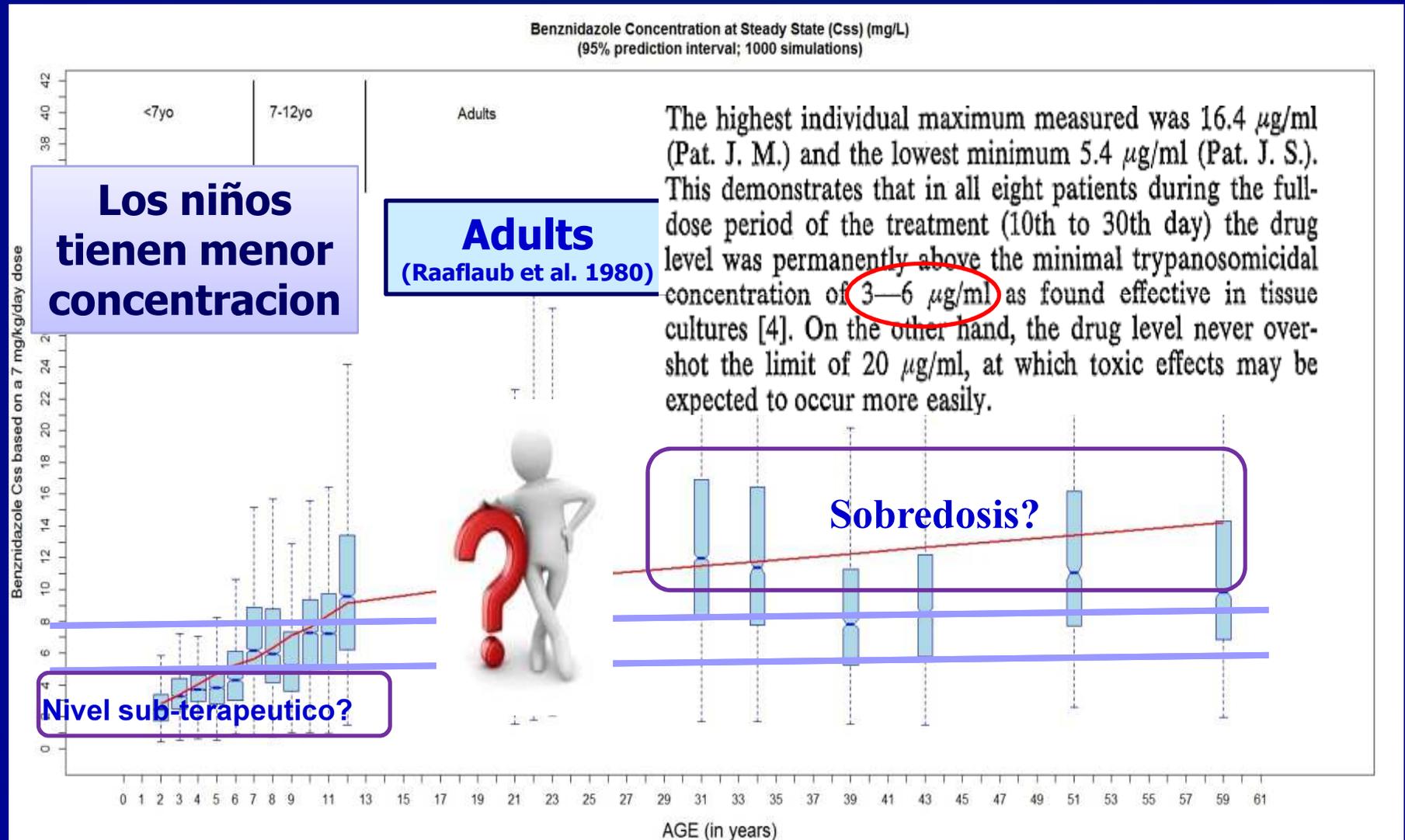
Jaime Altcheh¹, Guillermo Moscatelli¹, Guido Mastrantonio², Samanta Moroni¹, Norberto Giglio¹, Maria Elena Marson², Griselda Ballering¹, Margarita Bisio¹, Gideon Koren³, Facundo García-Bournissen^{1,3*}

¹Servicio de Parasitología y Chagas, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires, Argentina, ²Área de Toxicología, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina, ³Division of Clinical Pharmacology & Toxicology, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

[Clinicaltrials.gov registry # NCT00699387](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00699387)

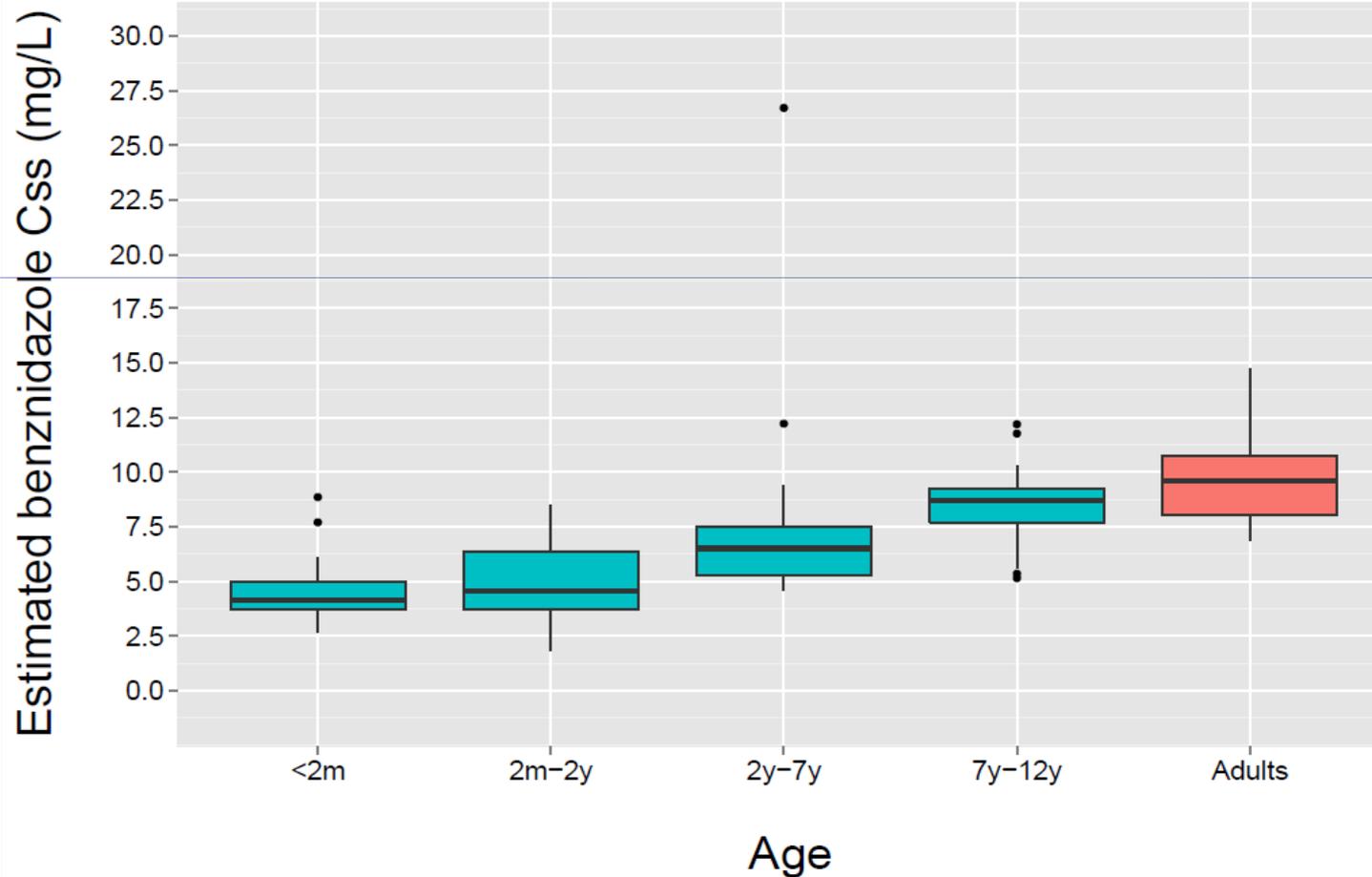


Concentración en estado estacionario (popPK)



Concentración

Estimated C_{ss} by age group – PEDCHAGAS studies



BENZNIDAZOL

Lactancia

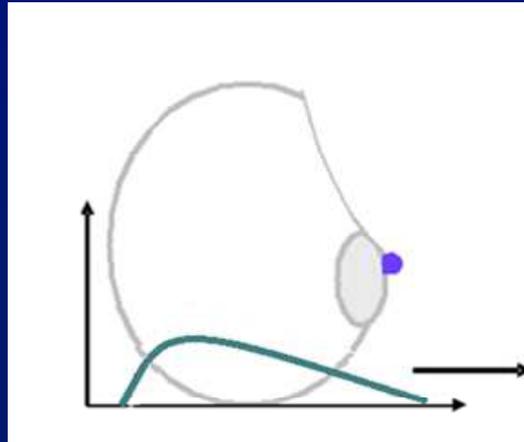
Dosis media de BZ:
5.66 mg/kg/día (3.6-
6.7) máx. 400 mg

Asumiendo una ingesta diaria
de leche de 150ml/kg la dosis
de BZ es de 0.6 mg/kg

CONCENTRACION



TIEMPO



Conc. Media BZ: 4.5 mg/l
(SD 4.11, rango 1.3-12.57)

Conc. Media BZ: 3.8 mg/l
(SD 1.06, rango 2.4-5.9)

$RID = \frac{\text{Dosis materna / kg}}{\text{Dosis niño / kg}}$

10.9, SD 3.2 (rango 5.4-
16.8)

Relación
leche / plasma:

X 0.99 (SD 0.7)



**El niño recibe un 10%
de la dosis materna**

García-Bournissen F, Moroni S, Marson ME, Moscatelli G, Mastrantonio G, Bisio M, Cornou L, Ballering G, Altcheh J. Limited infant exposure to benznidazole through breast milk during maternal treatment for Chagas disease. *Arch Dis Child*. 2014 Sep 10. pii: archdischild-2014-306358. doi: 10.1136/archdischild-2014-306358.

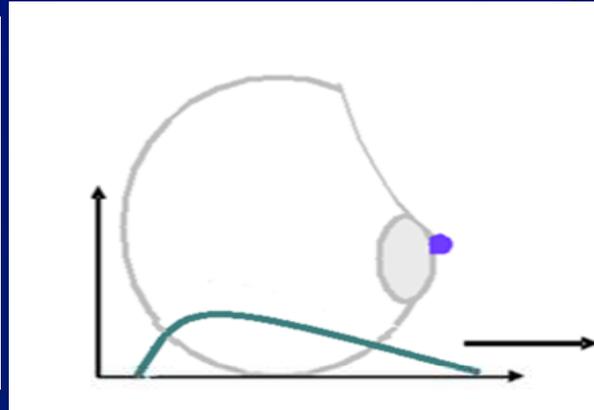
NIFURTIMOX

Dosis media de
NFT: 9,82
mg/kg/día (8,3-12)
máx. 720 mg

CONCENTRACION



TIEMPO



Lactancia

Asumiendo una ingesta
diaria de leche de 150ml/kg
la dosis de BZ es de 0.36
mg/kg



Conc. Media NFT: 0,56 mg/l
(SD:0,4; x: 0,3; IQR 0,2-1,1)

Conc. Media NFT: 0,39 mg/l
(IQR 0,34-0,40)

$RID = \frac{\text{Dosis materna}}{\text{Dosis niño / kg}}$

3,6% , SD 4.35
(IQR 1.98-6.82)

Relación
leche/plasma:



**El niño recibe un 4% de
la dosis materna**

Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age

Guillermo Moscatelli/*, Samanta Moroni, Facundo García-Bournissen, Griselda Ballering, Margarita Bisio, Héctor Freilij, Jaime Altcheh

Department of Parasitology and Chagas, Ricardo Gutiérrez Children's Hospital, Buenos Aires, Argentina

Serology and mother real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR) results throughout follow-up before treatment and three years after treatment - Children study

Mothers [age at treatment (years)]	Serology (day 0)		Serology (3 years)		qPCR	
	EIA	IHA	EIA	IHA	Day 0	3 years
9	3.5	256	UN	UN	P	N
11	10.6	64	4.1	64	P	N
11	6.4	64	6.7	64	P	N
12	8.9	256	6.2	512	P	N
13	11	128	2.8	UN	P	N
13	10.5	256	5.4	16	P	N
14	8.1	128	4.3	16	N	N
14	7.4	64	5.1	UN	P	N
14	3.1	16	2.5	32	N	N
16	11.7	1,024	11.3	1,024	P	N
20	12.4	1,024	7.2	64	P	N
20	10.6	128	6.6	64	P	N
21	12	512	10.2	128	P	N
29	11.6	1,024	6.6	256	P	N
34	12.1	2,048	9.5	128	P	N

EIA: enzymatic immunoassay; IHA: indirect haemagglutination assay; N: negative; P: positive; UN: unreactive.

8/22 recibieron 30 días de tratamiento

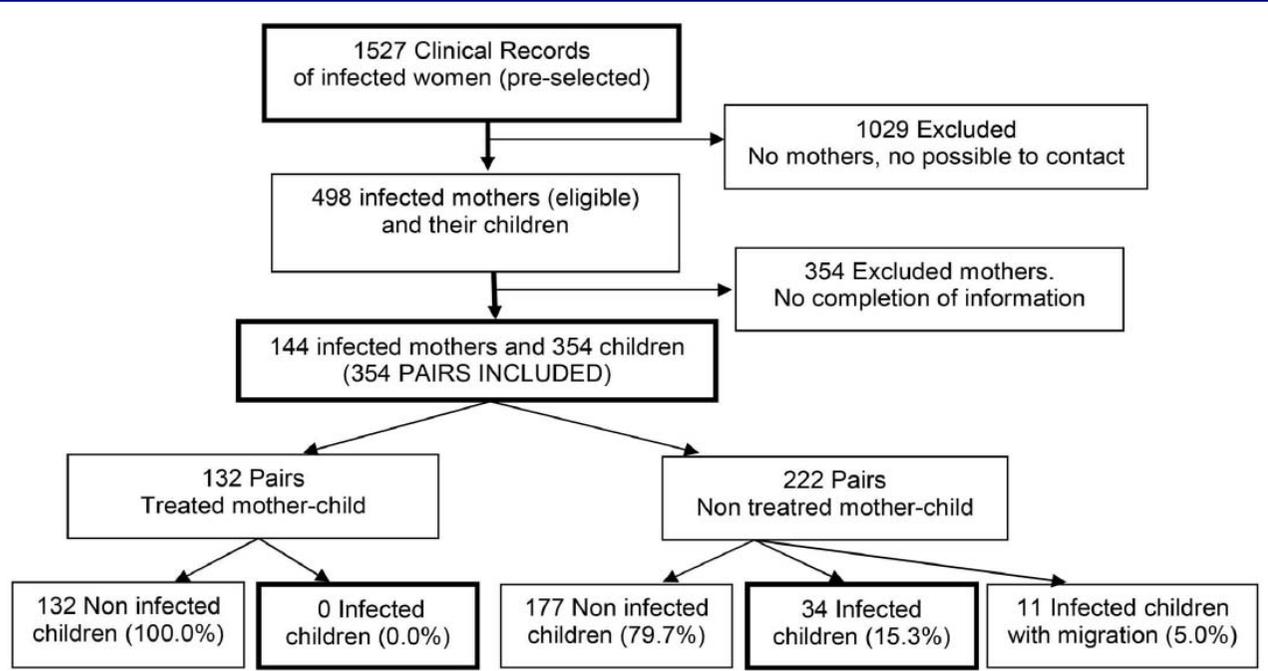
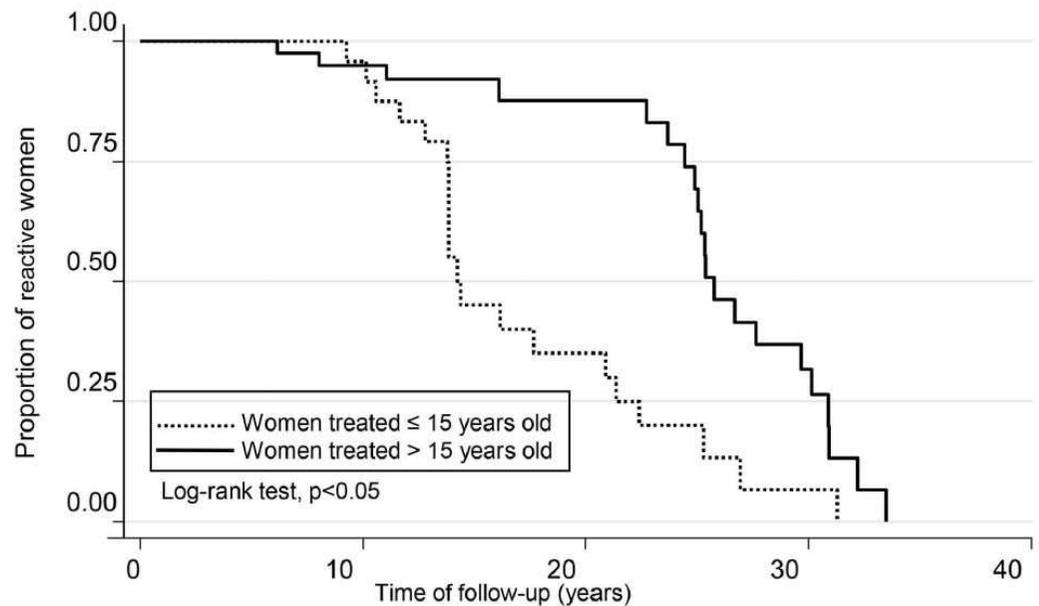


Figure 1. Flowchart of the study.
doi:10.1371/journal.pntd.0003312.g001

RR 0.04 [95% CI 0.012, 0.166]

Fabbro PLoS NTD 2014



4. Kaplan-Meier curve showing serological reactivity rate by age during follow-up in 71 treated women.
doi:10.1371/journal.pntd.0003312.g004

Uneventful benznidazole treatment of acute Chagas disease during pregnancy: a case report

Valeria Rita Corrêa^{[1],[2]}, Fernanda Gama Barbosa^[1], Claudimar Américo de Melo Junior^[1], Luis Fernando D'Albuquerque e Castro^{[1],[3]}, Heitor Franco de Andrade Junior^[4], and Nanci Nascimento^[5]

[1]. Faculdade de Medicina, Instituto Tocantinense Presidente Antonio Carlos, Araguaína, TO. [2]. Hospital de Doenças Tóxicas de Araguaína, Araguaína, TO. [3]. Pneumologia, Instituto de Doenças do Tórax, Araguaína, TO. [4]. Instituto de Medicina Tropical, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. [5]. Centro de Biotecnologia, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, SP.

ABSTRACT

This report describes the case of a patient with acute Chagas disease in Tocantins, Brazil, who was unaware of her pregnancy during benznidazole treatment. She presented with impaired cardiac function during the acute phase (pericarditis and incomplete right bundle-branch block) that resolved favorably after benznidazole therapy. Serological results also became negative, as determined by hemagglutination assays, enzyme-linked immunosorbent assays, and immunofluorescence assays. The child was born without sequelae and showed no evidence of congenital *Trypanosoma cruzi* infection at birth or 24 days later.

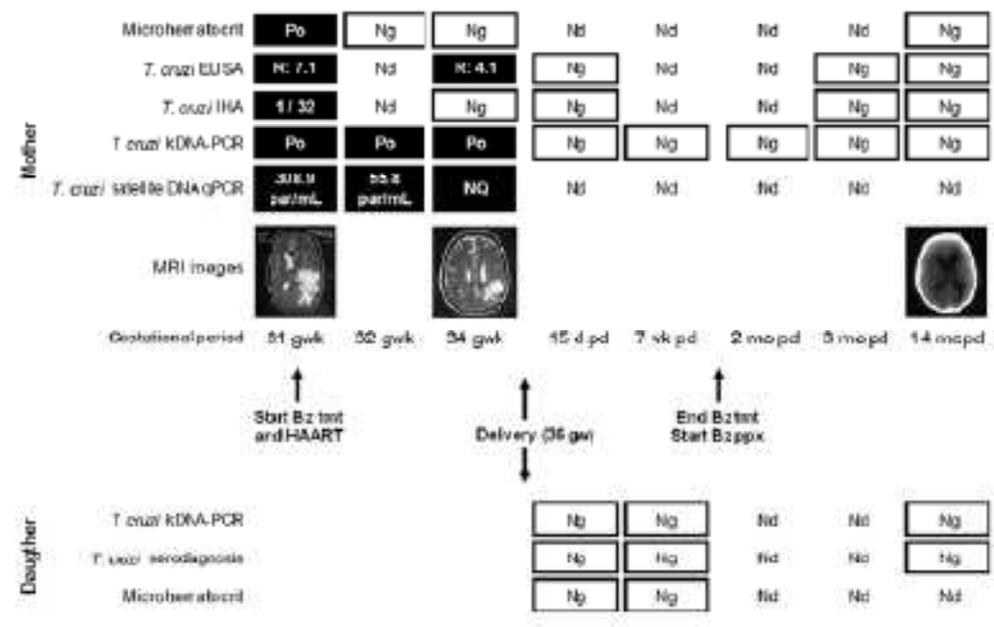
Keywords: Acute Chagas disease. Benznidazole. Pregnancy.

Benznidazole Treatment of Chagasic Encephalitis in Pregnant Woman with AIDS

Margarita Bisio, Jaime Alcheh, Jorge Latner, Guillermo Moscatelli, Valeria Fink, Juan M. Burgos, Facundo García Bourmissen, Alejandro G. Schijman, and Héctor Freilij

We report a case of chagasic meningoencephalitis reactivation in a pregnant woman co-infected with *Trypanosoma cruzi* and HIV that was successfully managed with benznidazole and highly active antiretroviral therapy. Early diagnosis enabled rapid specific treatment that improved the health of the patient and her baby.

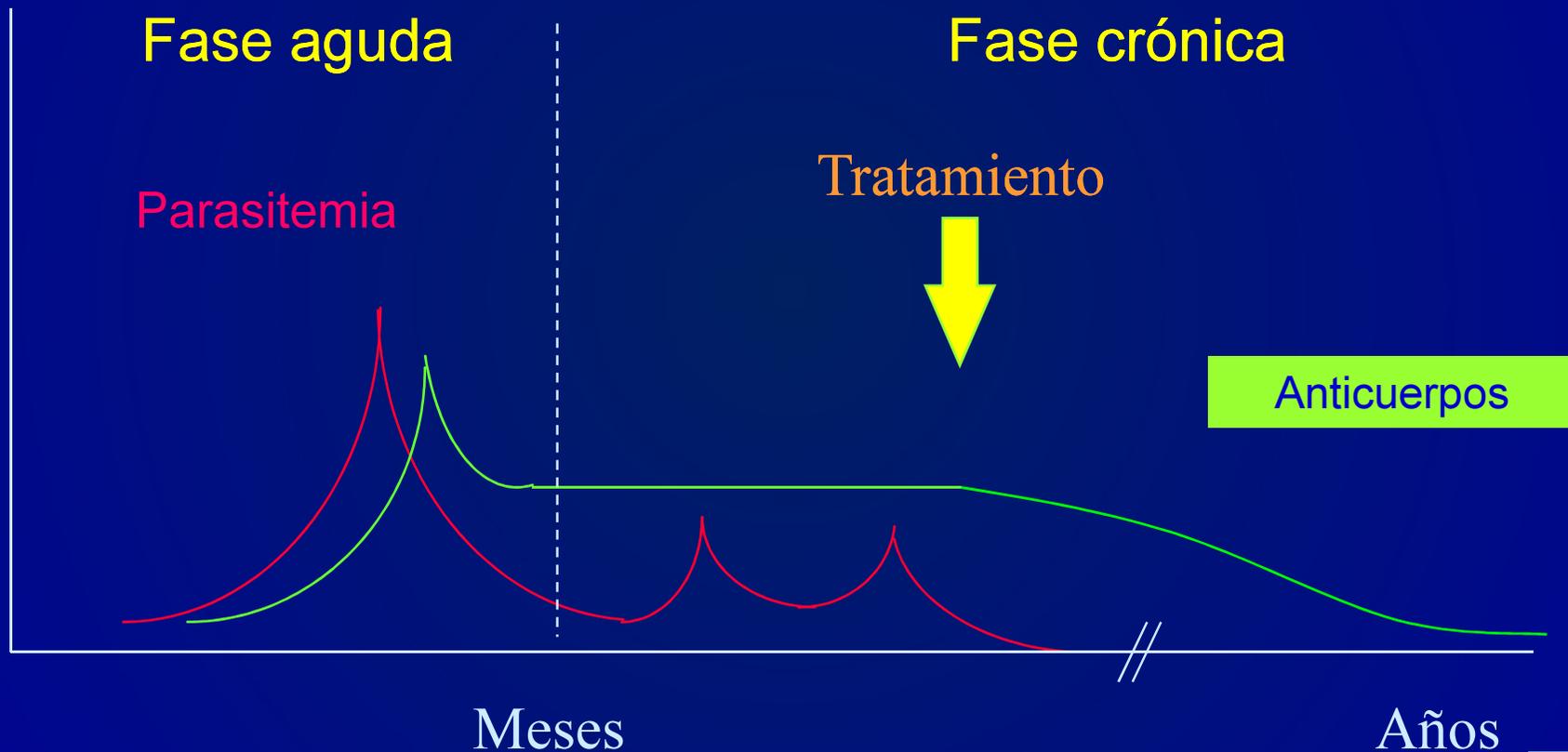
Emerging Infectious Diseases - www.cdc.gov/eid - Vol. 19, No. 9, September 2013



INTERVENCIONES PARA ETMI DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Momento	Intervenciones	Recomendación OPS/OMS
Durante embarazo	Tamizaje de la Enfermedad de Chagas de rutina en todas las embarazadas	✓
	Atención y Seguimiento de las mujeres embarazadas seropositivas	✓
Parto	Pruebas serológicas y parasitológicas para detección del <i>T. cruzi</i> en los recién nacidos de madres infectadas (sangre del cordón umbilical)	✓
Atención Materno Infantil	Tratamiento del <i>T. cruzi</i> en las madres seropositivas después del embarazo (benznidazole ó nifurtimox)	✓
	Pruebas parasitológicas en recién nacidos y serológicas (8 meses) para <i>T. cruzi</i> en niños de madres infectadas	✓
	Tratamiento de los niños positivos para Chagas antes de un año de edad. (benznidazol or nifurtimox)* y seguimiento clínico y serológico hasta la cura.	✓
Otras intervenciones	Diagnóstico y tratamiento de la infección por el <i>T. cruzi</i> en las niñas y mujeres en edad reproductiva	✓
	Acelerar las acciones para interrumpir la transmisión domiciliaria por los principales vectores	✓
	Tamizaje serológico en hermanos de un recién nacidos con Chagas	✓

¿Como valoramos la respuesta terapéutica?



Efectividad del tratamiento

- El criterio de curación es la negativización de la serología convencional.
- El criterio de falla terapéutica es el hallazgo post-tratamiento del parásito.

WHO 2002

Evolución natural infección aguda en 24 niños

Cerisola J y col. Bol Chil Parasitol 1969, 29(1):2-8.

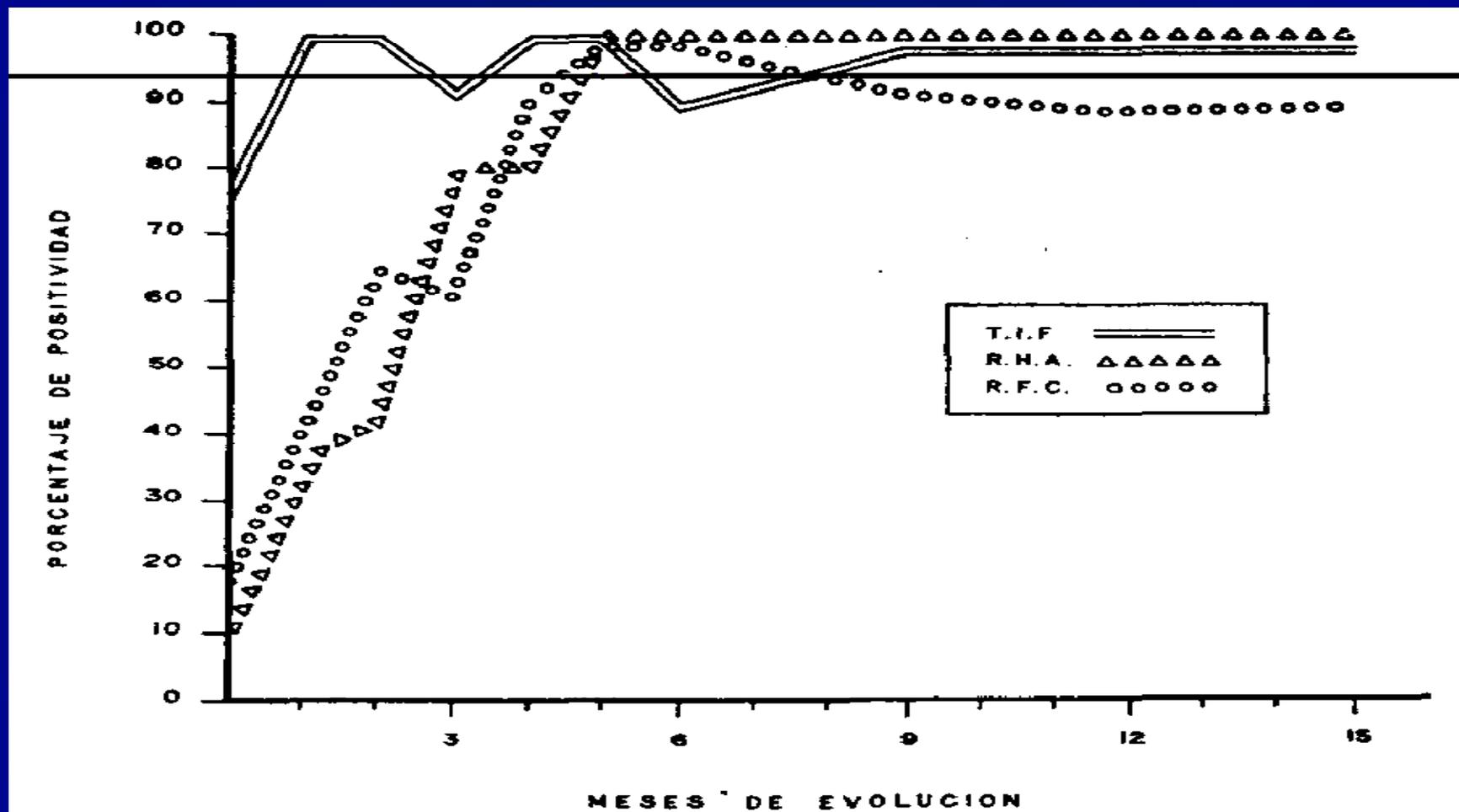


FIG. 1: Evolución natural de la serología en 24 pacientes chagásicos agudos.

Respuesta parasitológica y serológica. Cerisola J. PAHO, 1977

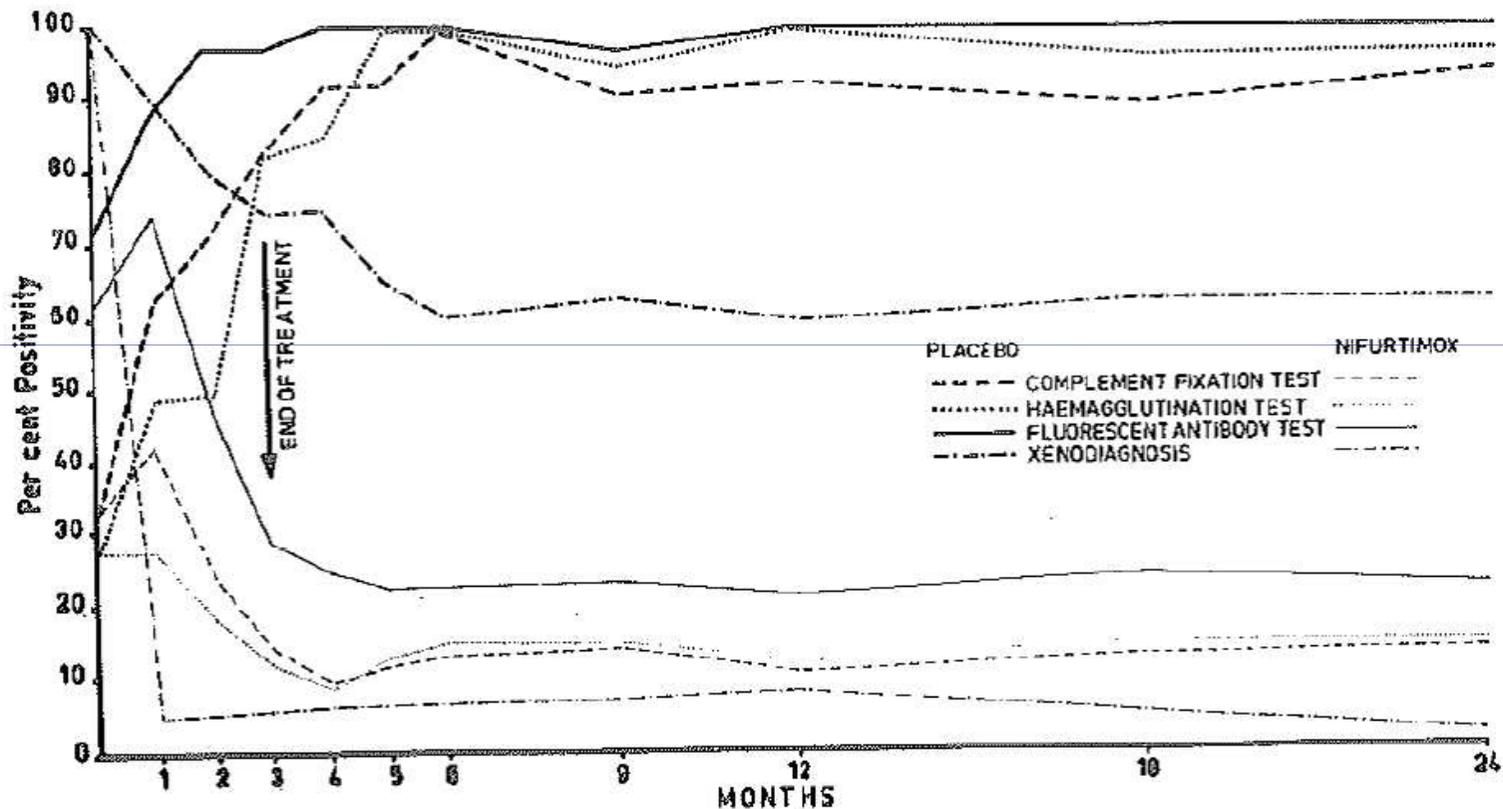


Figure 1. Serological and parasitological evolution in acute Chagas' infection (51 untreated patients and 550 treated with nifurtimox).

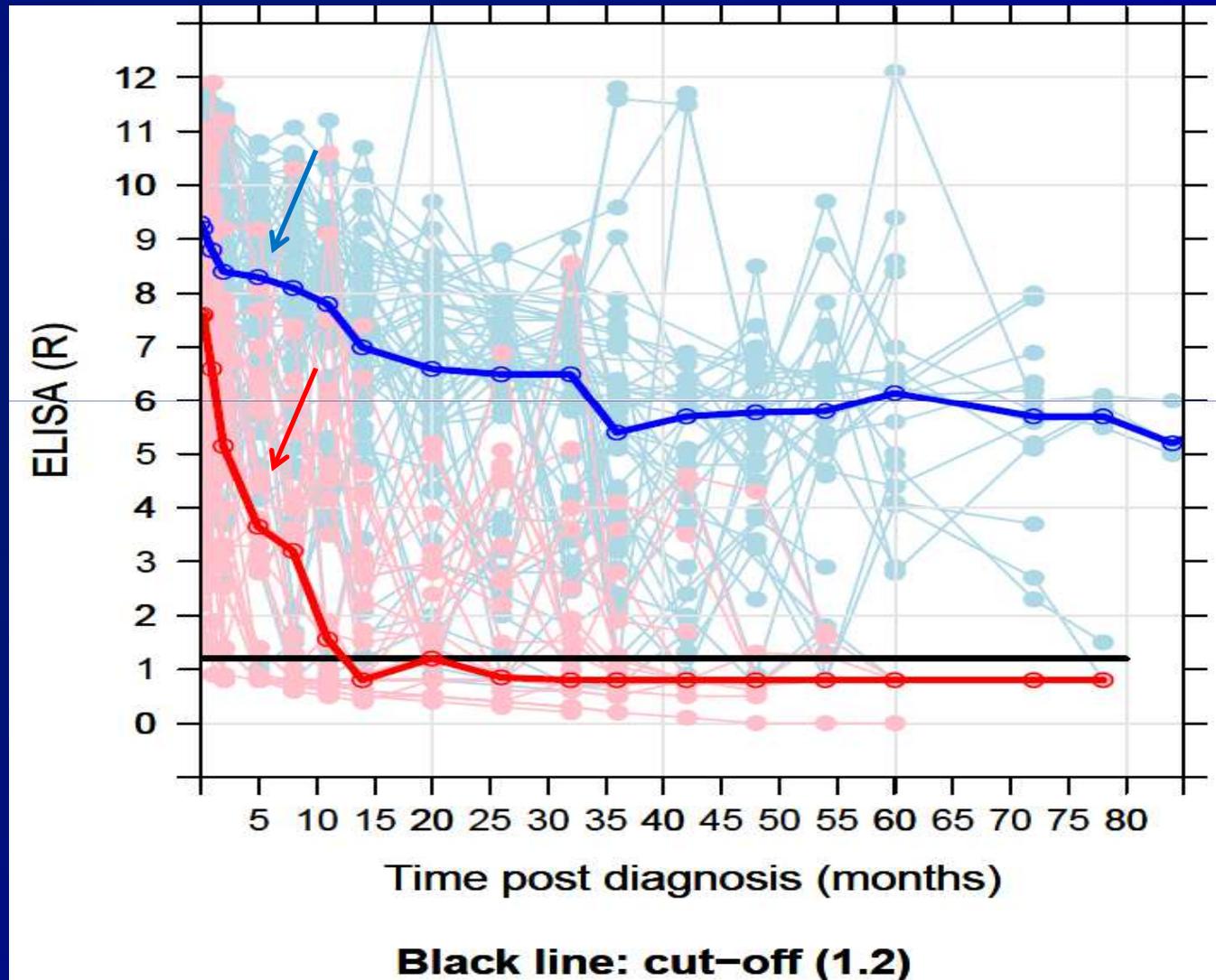
Seguimiento serológico IgG por ELISA en niños tratados con BZ

Edad <2 a

- Caída significativa de los títulos serológicos
- Negativización en la mayoría a los 12 meses
-

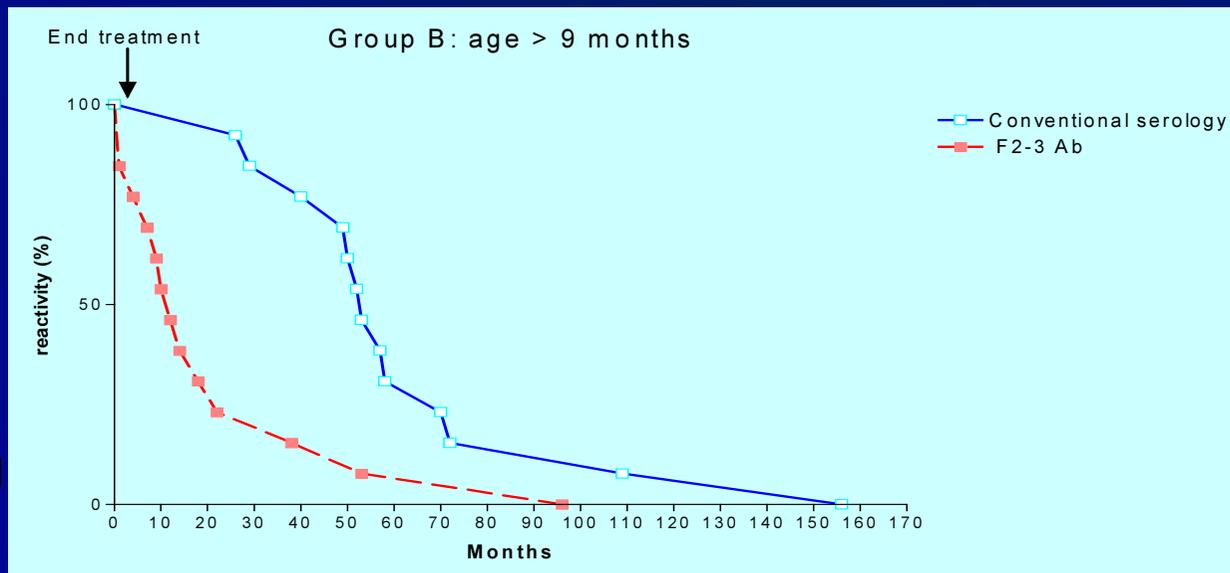
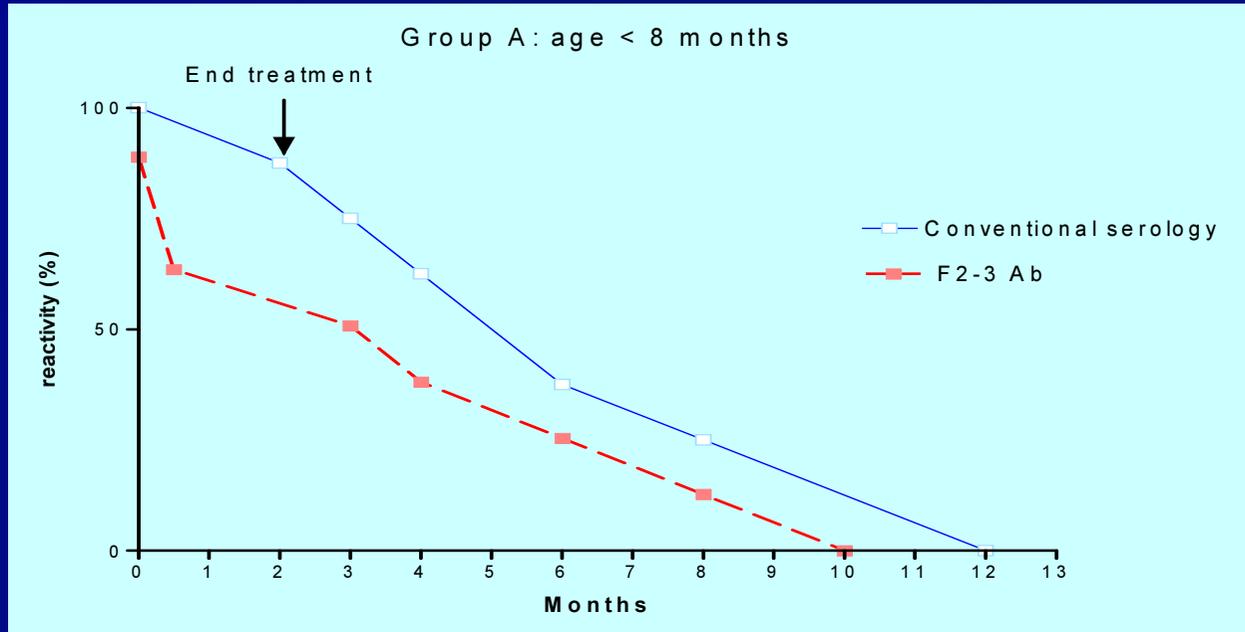
Edad >3 a

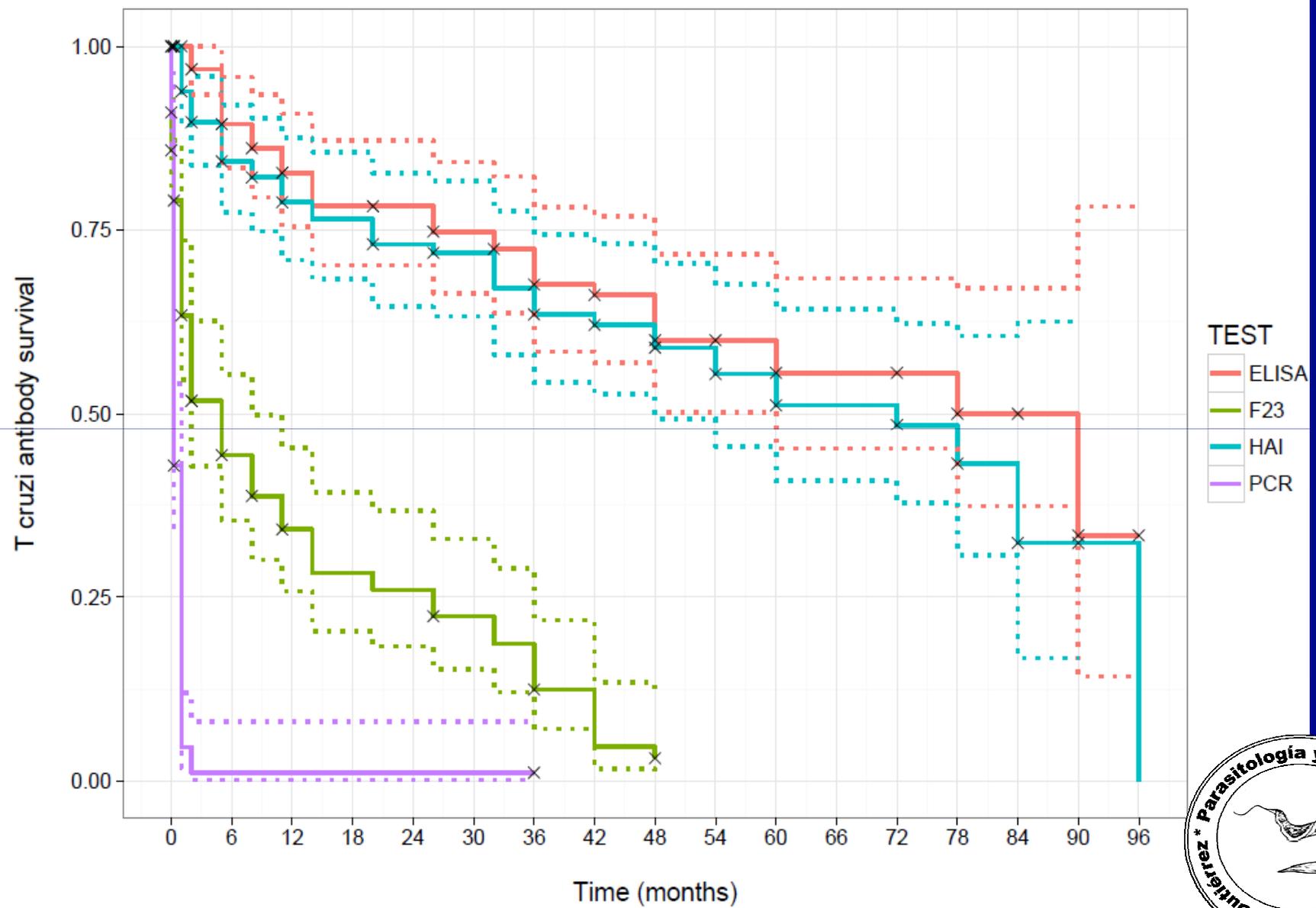
- Caída lenta títulos
- Gran variabilidad
- Pocos negativizan a largo plazo



Anti-F2/3 serum antibodies as cure marker in children with congenital *T. cruzi* infection

Altcheh J et al *MEDICINA (Buenos Aires)* 2003; 63:37-40



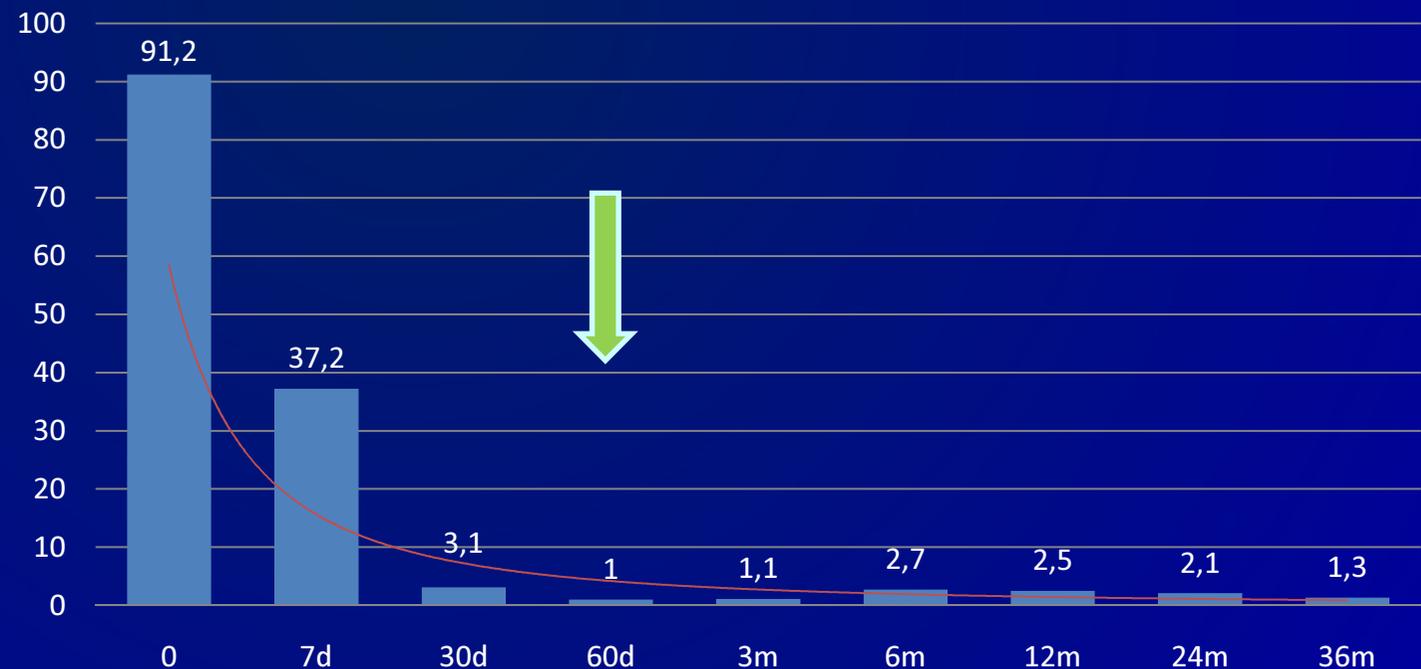


T. Cruzi PCR en una cohorte de 206 niños tratados (101 convencional PCR y 105 qPCR)

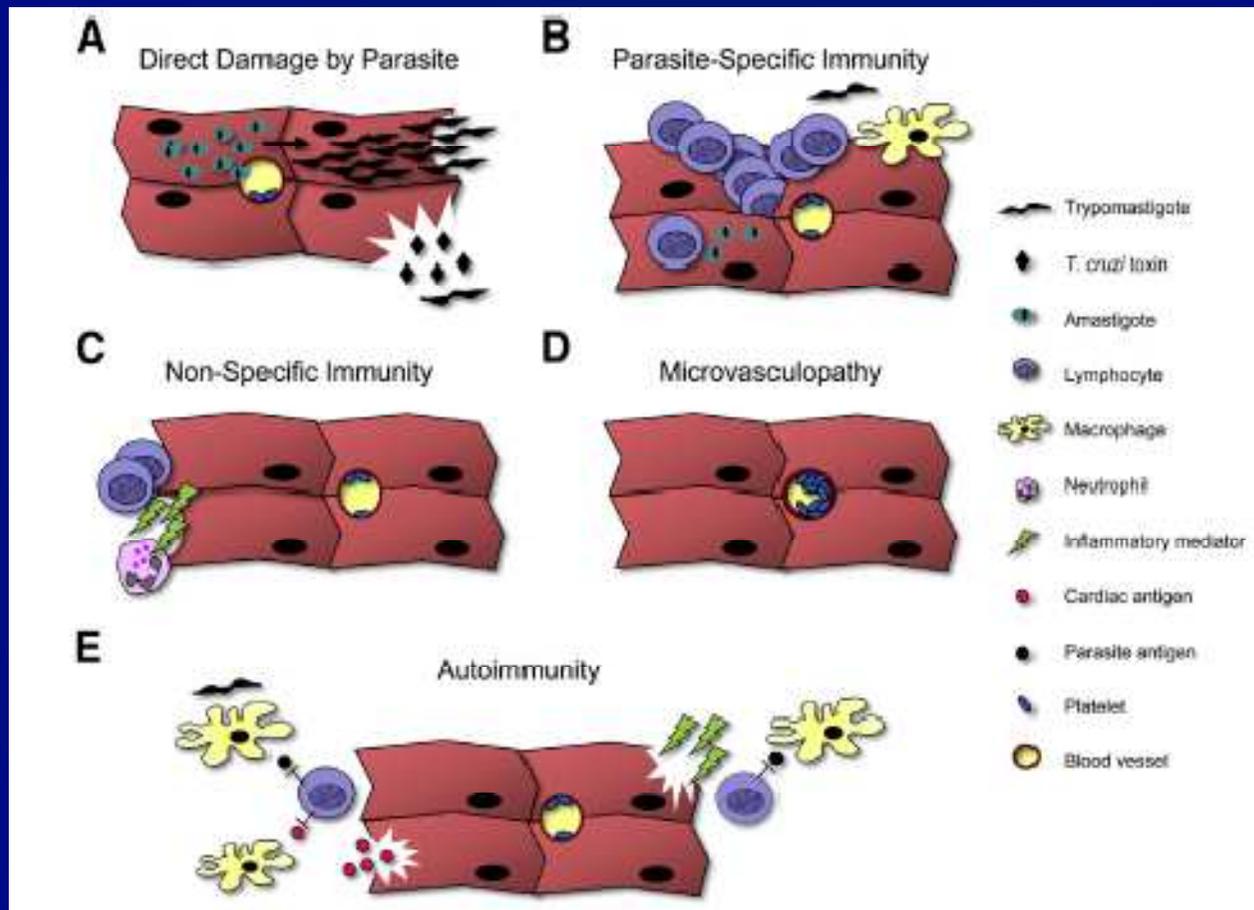


Time	n	+	%	95 IC
0	206	188	91,2	86,6-94,4
7d	102	38	37,2	28,4-46,9
30d	96	3	3,1	1-8,7
60d	183	2	1	0,3-3,9
3m	84	1	1,1	0,2-6,4
6m	72	2	2,7	0,7-9,5
12m	79	2	2,5	0,7-8,7
24m	46	1	2,1	0,3- 11,3
36m	76	1	1,3	0,2-7

Percentage of positive PCR at follow-up



Autoimmune pathogenesis of Chagas heart disease



PK Nifurtimox en niños???

Información sobre la farmacología en niños y lactantes es vital para un adecuado tratamiento.

**Comp de adultos.....
NO !!!!**



**Nifurtimox Chagas Pediatric Study -
CHICO**



Estudio prospectivo con control retrospectivo para evaluar la eficacia y la seguridad de una nueva formulación pediátrica de nifurtimox en pacientes de 0 a 17 años con enfermedad de Chagas – Estudio CHICO - Bayer

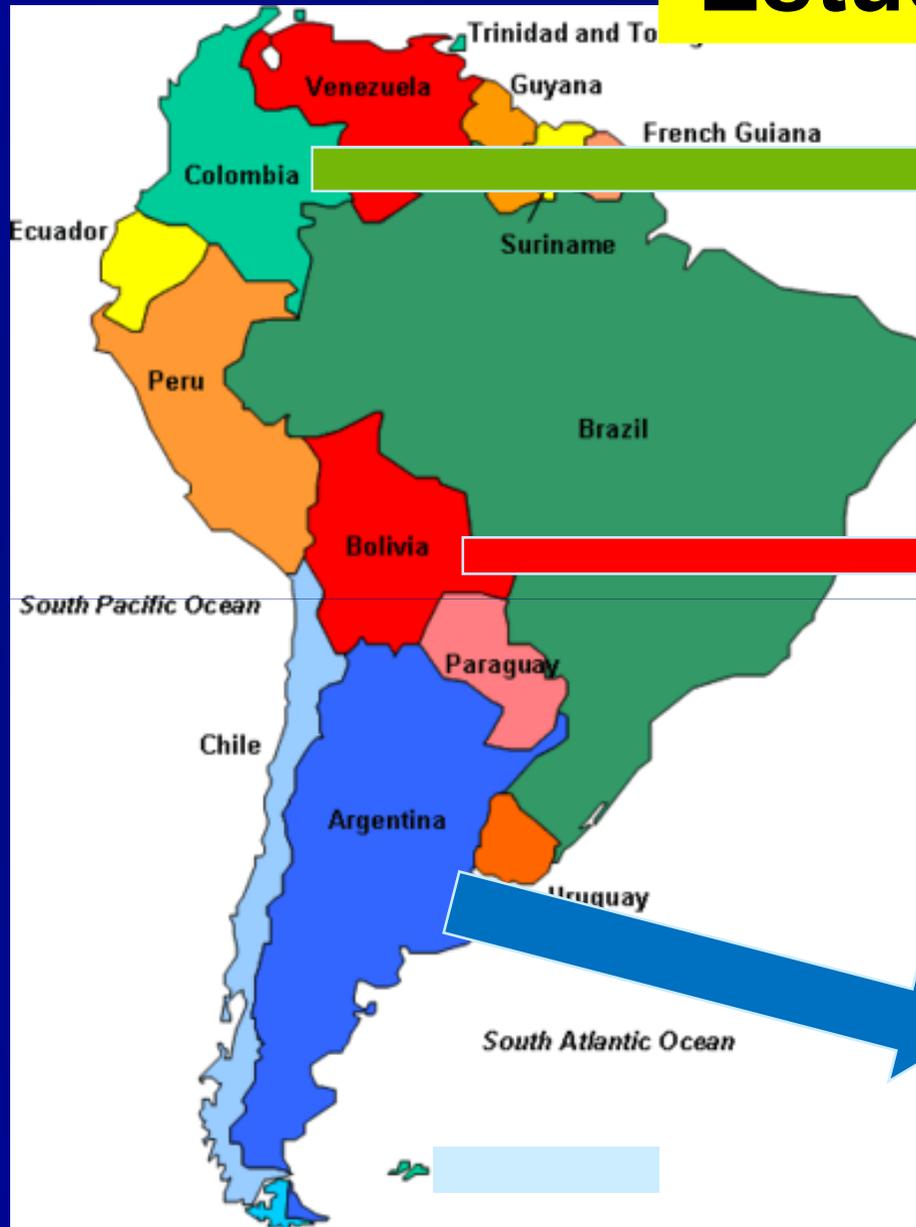
El camino hacia la formulación pediátrica

BAY16027

Estudio prospectivo con control retrospectivo para evaluar la eficacia y la seguridad de una nueva formulación pediátrica de nifurtimox en pacientes de 0 a 17 años con enfermedad de Chagas



Estudio multicéntrico



Colombia
3 centros

Bolivia
3 centros

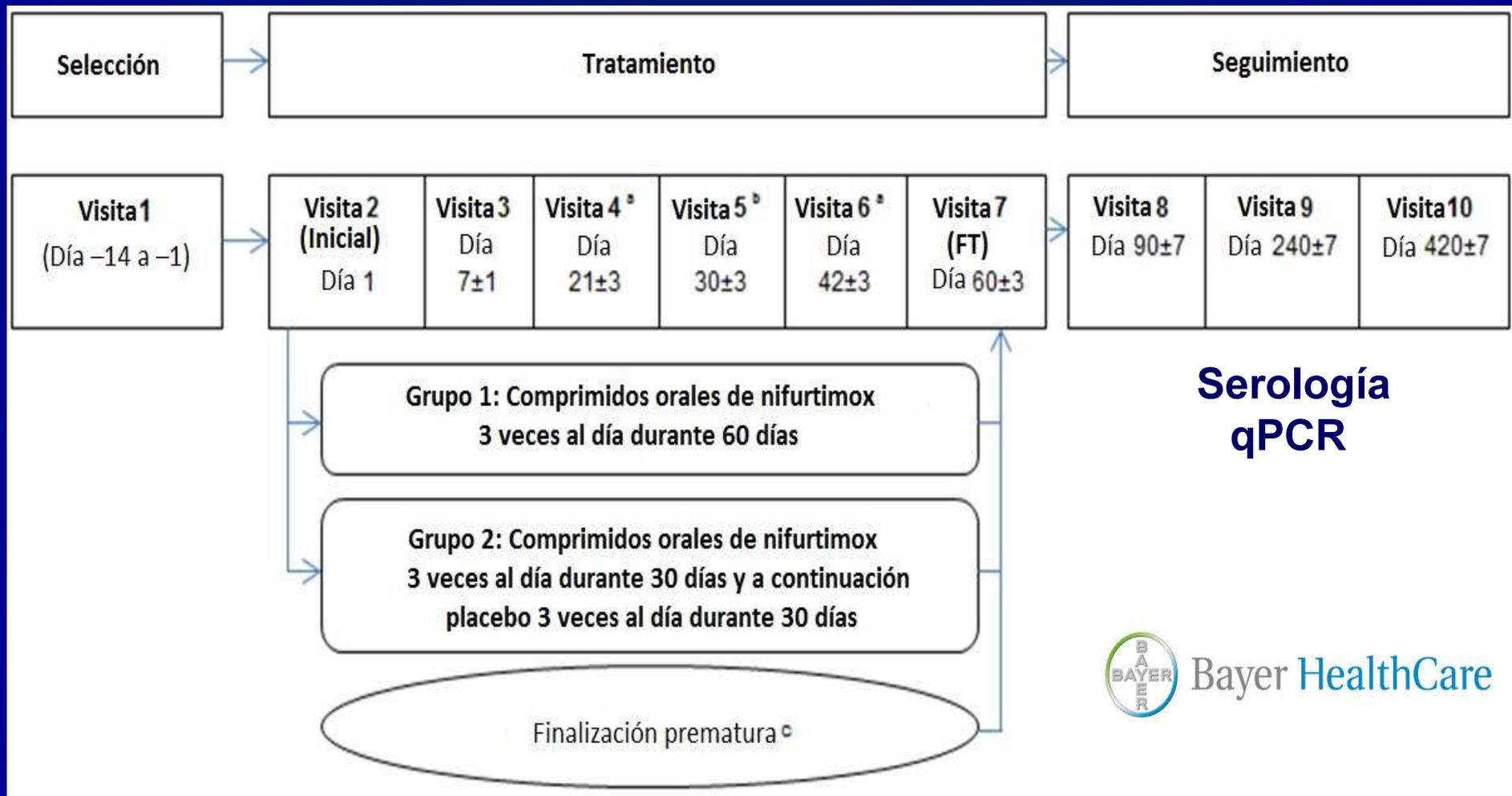
Argentina
18 centros
PEDCHAGAS group

Nifurtimox comp 120 mg y dispersable de 30 mg

Grupo 1: 60 días de nifurtimox.

BAY16027

Grupo 2: 30 días de nifurtimox, 30 días de placebo.



Perspectivas futuras

Lo que planteamos2012

"IT ALWAYS
SEEMS
IMPOSSIBLE
UNTIL
IT'S DONE"

-NELSON MANDELA



- Nueva formulación BZ pediátrica y estudio de PopPK en menores de 2 años.



- **PopPK nifurtimox en niños, formulación pediátrica.**



- Transferencia de nifurtimox y benznidazol a la leche materna



- Estudios de PopPK de benznidazol en adultos



- Tiempo: 30 vs 60 días y dosis < en adultos



- Identificación de los metabolitos de benznidazol, y las enzimas responsables del metabolismo (CYP, etc)



- Estudios de nuevas drogas para el Chagas.

DNDi

Drugs for Neglected Diseases initiative



QUICK SEARCH Author: Keyword: Year: Vol:

[Home](#) | [Current issue](#) | [Papers in Press](#) | [Archive](#) | [Reviews](#) | [Editorials](#) | [Special Issues](#)

Towards high-throughput immunomics for infectious diseases: use of next-generation peptide microarrays for rapid discovery and mapping of antigenic determinants

Santiago J. Carmona¹, Morten Nielse



z², Val
Buscag

Corresponding author; email: ferna

Instituto de Investigaciones Biotecnológicas

"Dr. Rodolfo A. Ugalde."

UNSAM

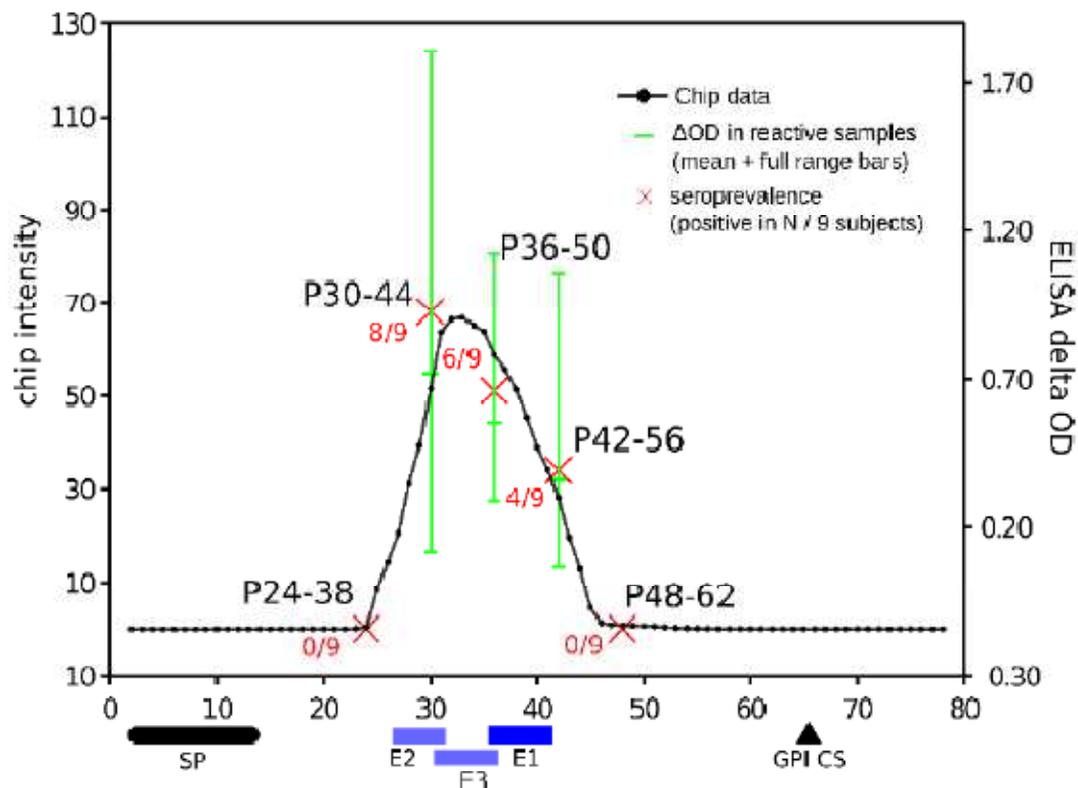
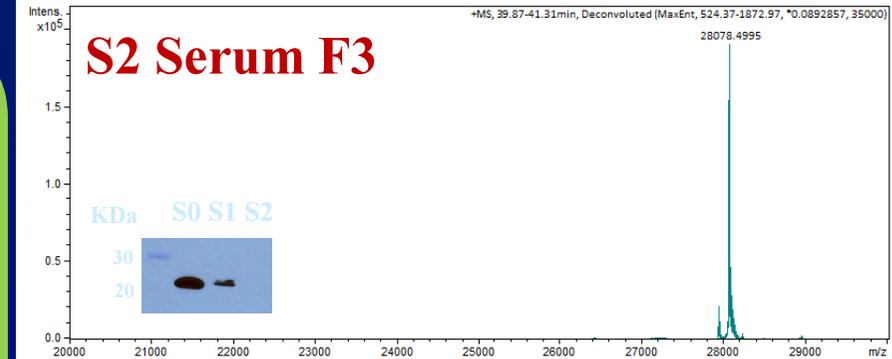
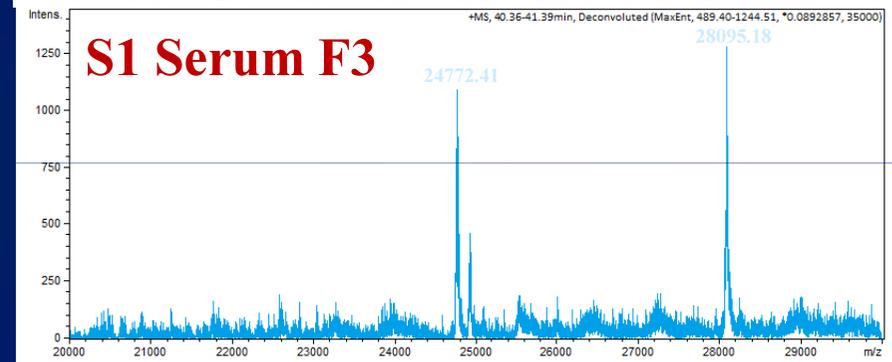
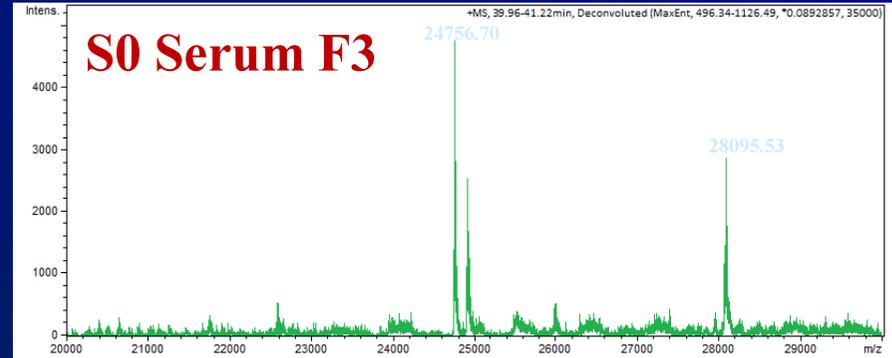
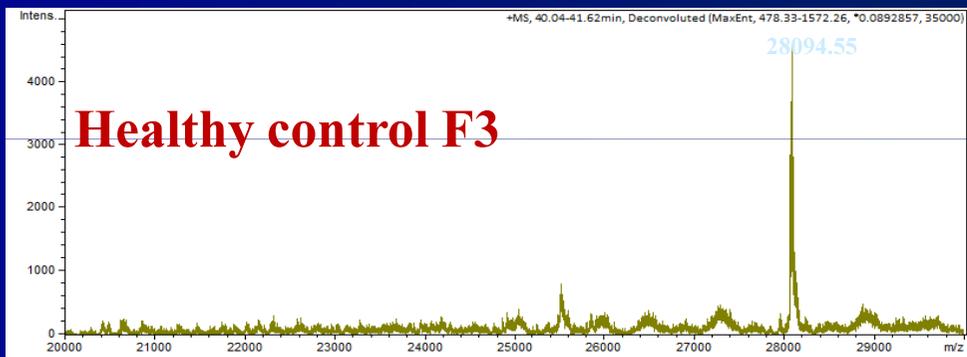
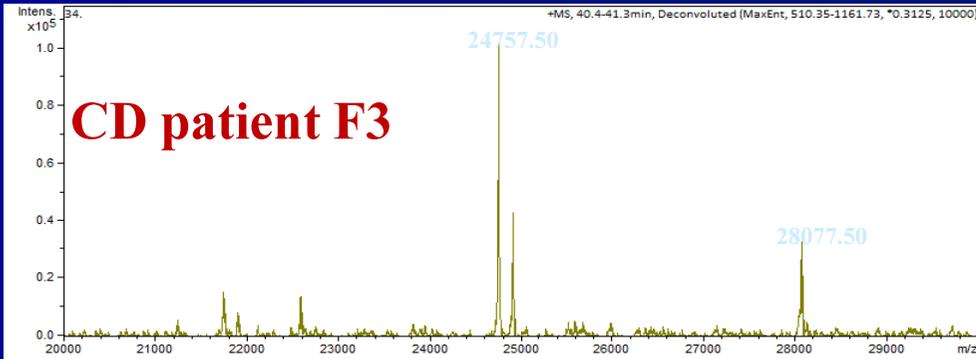


Figure 3. Antigenicity profile of the TSSA antigen and ELISA validation of HD-Chip data. X-axis

BIOMARCADORES DE RESPUESTA TERAPEUTICA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE CHAGAS DETECCIÓN EN UNA BASE PROTEÓMICA

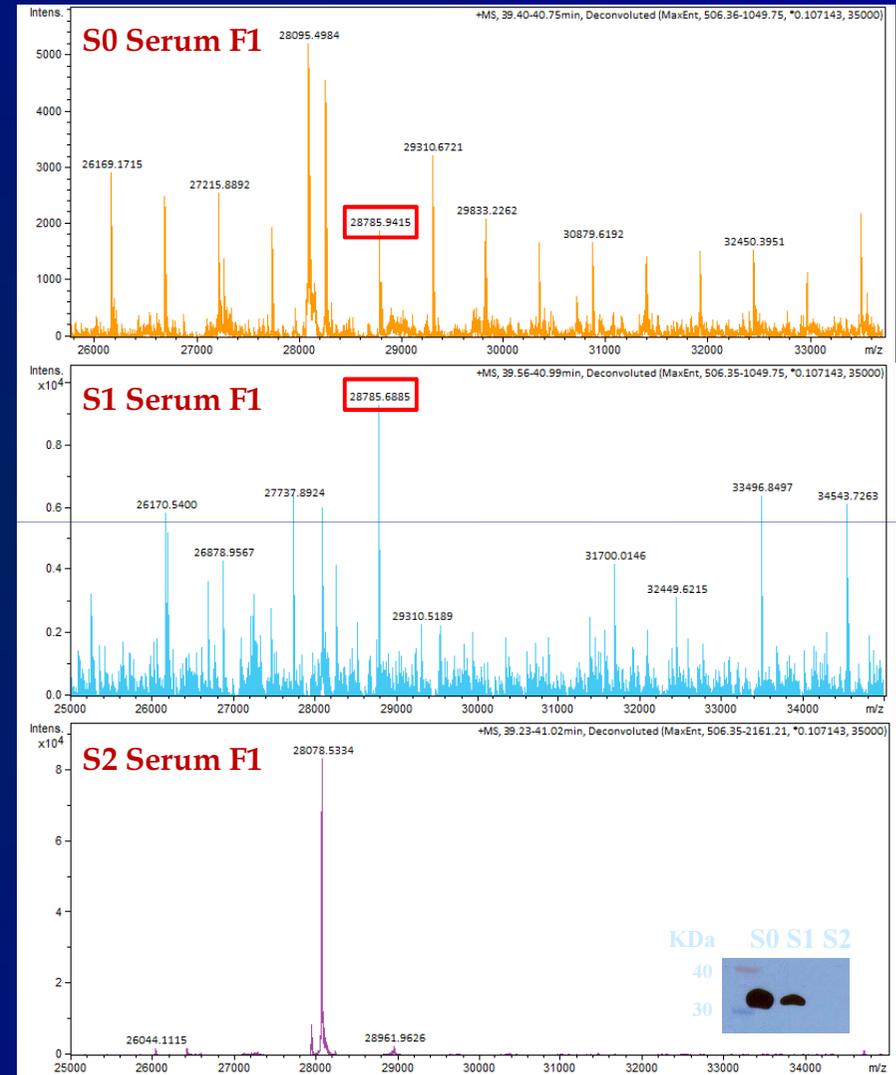
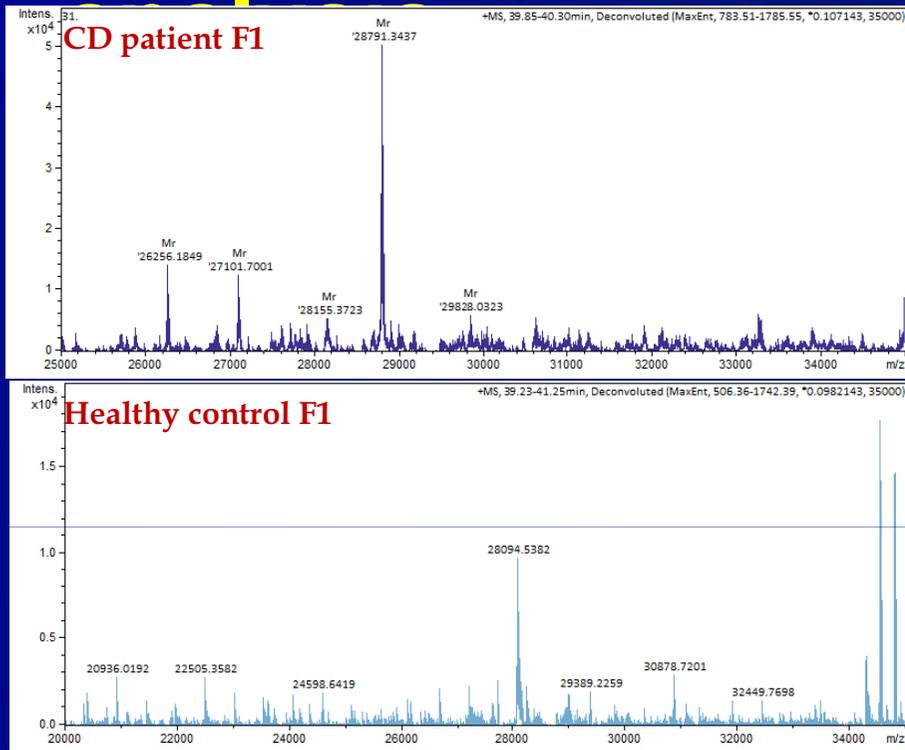


Apoproteina A1 24.7 kDa MS análisis



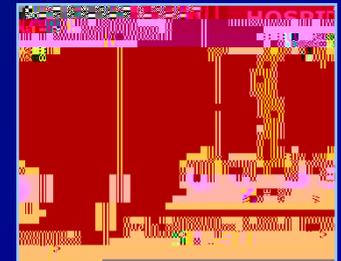
- ✓ ApoA1 24.7 KDa no se encuentra en sujetos no infectados.
- ✓ Fragmento esta presente al diagnostico y al fin del tto pero ausente al momento de la seroconversion donde solamente aparece la proteina total.

Fibronectina 28.9 kDa fragmento MS



- ✓ FBN fragmento estan presentes en CD pero ausentes en no infectados.
- ✓ Fragmento esta presente al diagnostico al fin del tto pero ausente al momento de la seroconversion donde solamente

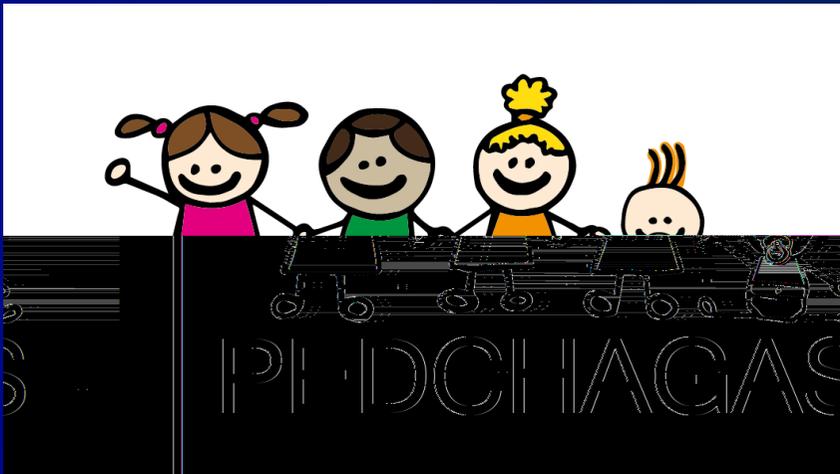
Chagas como una enfermedad pediátrica



Enfermedad de Chagas

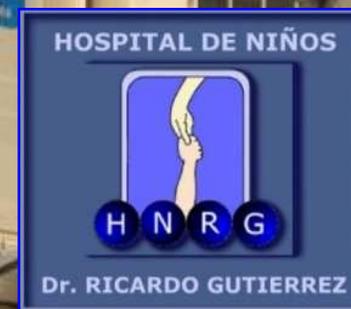
- La enfermedad de Chagas es curable.
- Control del vector + búsqueda de infectados !!!!!
- La mayor parte de los pacientes son asintomáticos.
- Sistema de salud sobrecargado con enfermos, no preparado para buscar asintomáticos.
- Requiere de un manejo infectológico.
- No es solamente una enfermedad cardiaca ó gastrointestinal.
- El tratamiento requiere de una cercana supervisión.
- Si tratamos niños no habrá secuelas.
- Nuevas drogas: las ensayos clínicos de eficacia deben ser evaluadas en niños.

Un adulto con enfermedad de Chagas es un niño no tratado



El Chagas se cura





IMIPP (Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Patologías Pediátricas)



Centro Colaborador OPS / OMS en Enfermedad de Chagas Pediátrica (2016)

