

Chagas Congénito

Resultados al 31 de Enero de 2018

Dr. Freddy Tinajeros (Coordinador de proyectos Johns Hopkins)



JOHNS HOPKINS
BLOOMBERG
SCHOOL of PUBLIC HEALTH

HOSPITAL DE LA MUJER
PERCY BOLAND RODRIGUEZ





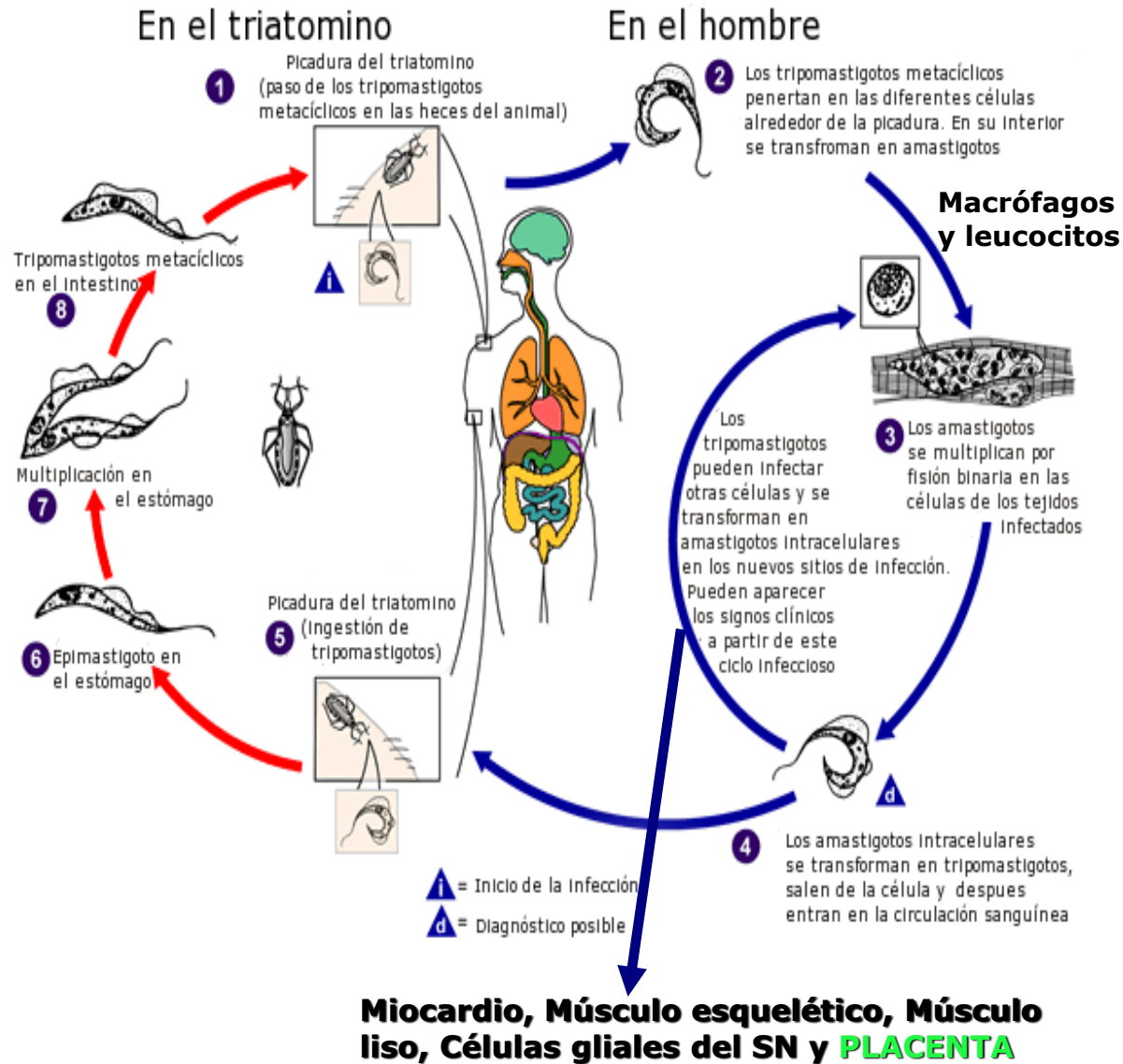
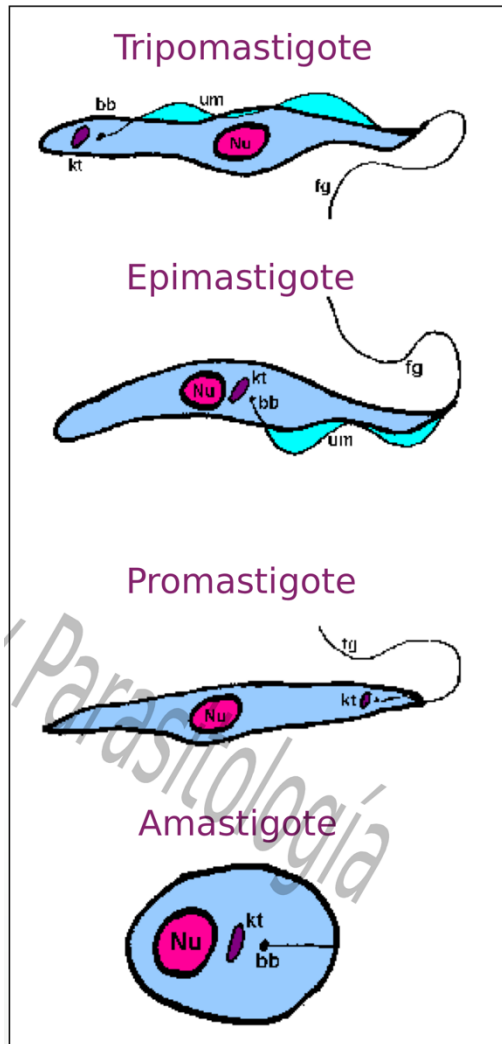
Enfermedad de Chagas

- La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis Americana, es una infección causada por un parásito denominado *Trypanosoma cruzi*, y es llamada así, por su descubridor, el médico brasilero Carlos Chagas.

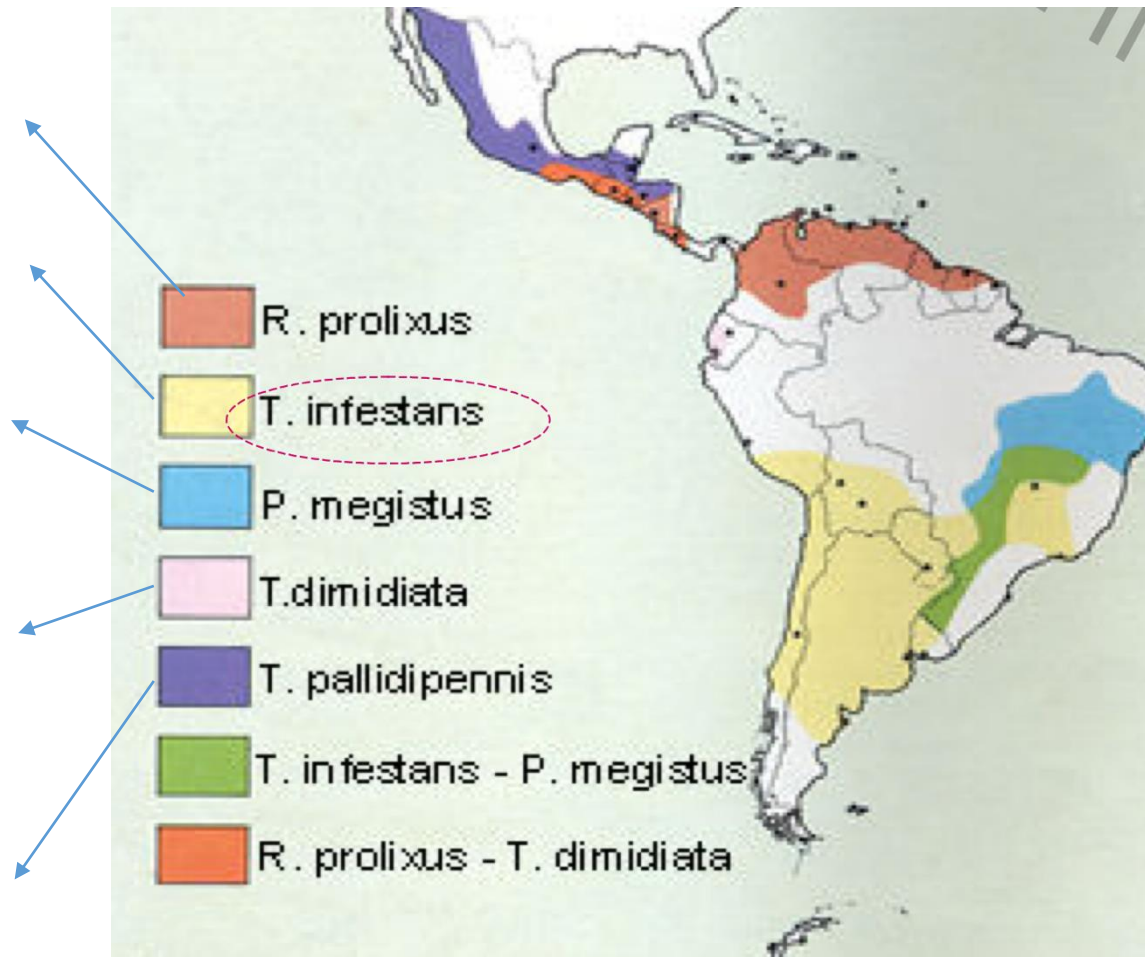
¿Cómo se transmite?

- **PICADURA:** por la picadura de la chinche, chince picuda, vinchuca, chirimacha, timbuku o barbeiro, que al picar defeca en la piel y genera escozor. Al rascar el parásito penetra y la persona es contaminada
- **PERINATAL:** De madre a hijo en el embarazo si la mujer tiene la enfermedad
- **TRANSFUSIÓN:** Por transfusión de sangre u órganos contaminados
- **ALIMENTOS:** Por la ingestión de alimentos contaminados con heces de la vinchuca

Ciclo de vida del *Trypanosoma cruzi*



Epidemiología del vector y genotipos de *Tripanosoma cruzi* en LAC



Distribución de los distintos genotipos (UDTs) en la infecciones humanas

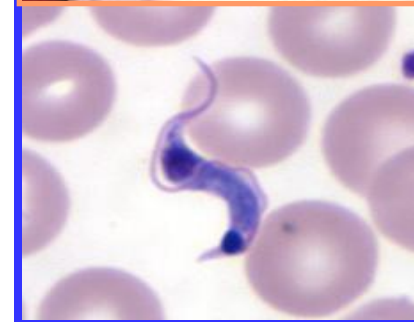


1-2 semanas

Infección por *T. cruzi*

Fase aguda

- < 1% diagnosticado, la mayoría tiene síntomas no específicos y leves
- Parasitemia alta, detectable por microscopía en sangre periférica
- A veces, signo en el lugar de inoculación
 - Signo de Romaña (hinchazón palpebral) o chagoma (absceso en piel)
- Fiebre, malestar general, hepatoesplenomegalia, linfocitosis
- Complicaciones poco frecuente pero grave: meningoencefalitis, miocarditis
 - Llevan riesgo alta de mortalidad





Infección por *T. cruzi*

Fase aguda

Fase crónica

Forma indeterminada
Ni signos ni síntomas de la enfermedad

*20 - 30% progresarán
durante años - décadas*

70 - 80% seguirán
sin síntomas
durante toda la vida

*Puede reactivar en condiciones
de inmunosupresión*

Formas determinadas

- Cardiopatía chagásica y/o
- Forma digestiva

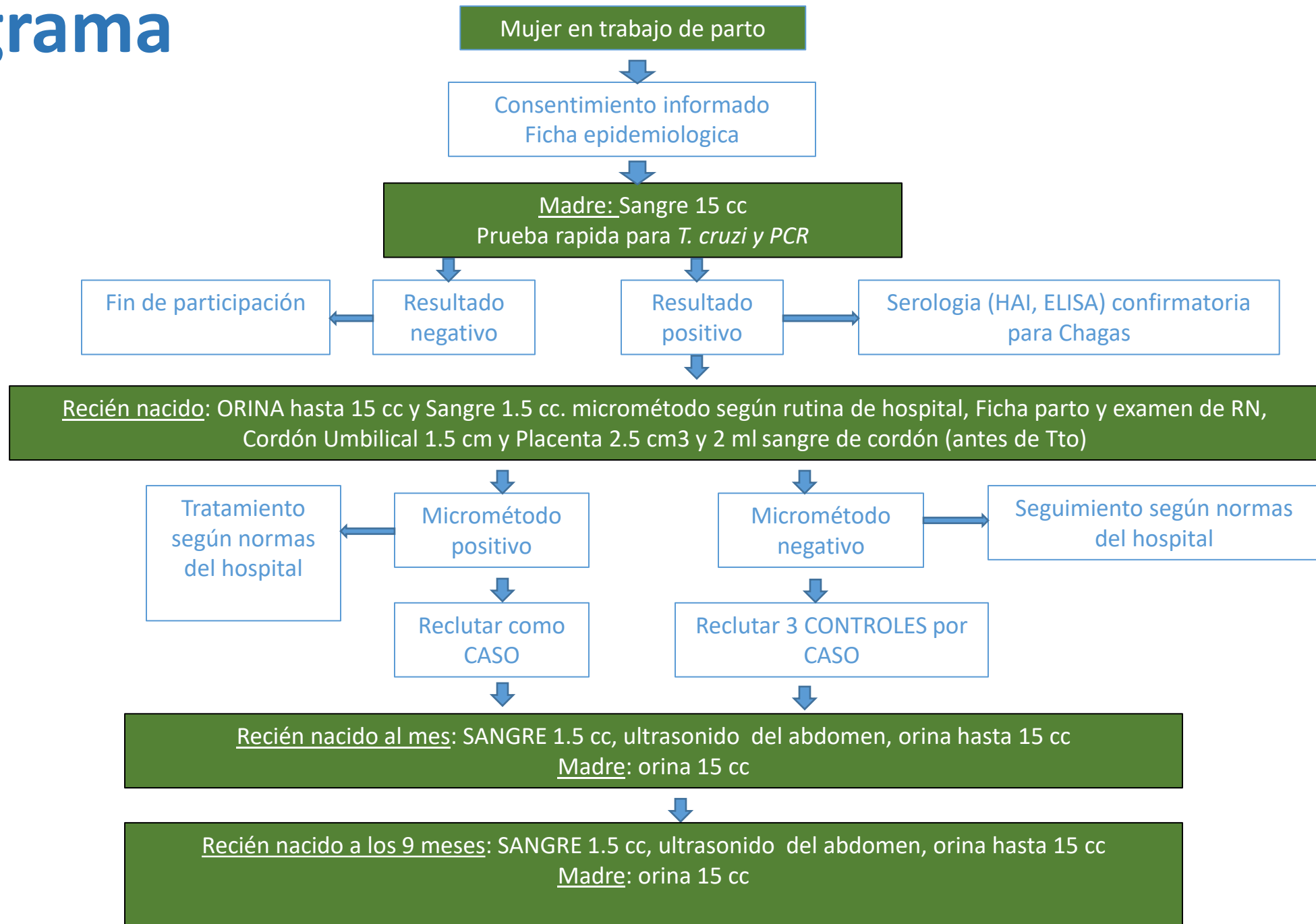
Infección Congénita por *T. cruzi*

- Infección aguda por *T. cruzi* en el recién nacido
- El cuadro clínico usualmente es leve o asintomático
- Rara vez complicaciones severas: meningoencefalitis, miocarditis, síndrome de dificultad respiratoria
- Diagnóstico temprano requiere demostración del parásito
 - **Micrométodo:** Microscopía de sangre concentrada
 - **PCR** en laboratorios avanzados
 - **Parasitemia** aumenta después del nacimiento
 - **IgG** materna presente hasta los 9 meses

Objetivos

1. Determinar la incidencia de Chagas Congénito en niños de 0 a 9 meses, a través del tamizaje en sangre periférica y su seguimiento hasta los 9 meses en el Hospital de la Mujer Percy Boland
2. Identificar nuevas técnicas diagnosticas en niños con Chagas Congénito de 0 a 9 meses

Flujograma



Metodología

- De mayo de 2016 al 31 de enero de 2018, con el apoyo de JHU y PRISMA, se ha conducido un estudio prospectivo de una cohorte de niños de madres con Chagas
- El reclutamiento se realizó a las madres en el Hospital de la Mujer Percy Boland a través de un CI firmado

Pruebas diagnosticas que realiza el Estudio de Chagas Congénito

En la madre

- Prueba Rápida InBios
- HAI
- ELISA
- ELISA Lisado
- TESA Blot

En el RN

- Micrométodo en sangre periférica (30-40%)
- PCR (85-99%)
- TESA Blot (75-85%)
- Micrométodo en Sangre de cordón (60-70%)
- Nanopartículas en Orina (85-95%)

Cuestionario de reclutamiento realizado con celulares en línea

- Datos generales
- Sociodemográficos
- Datos de historia de vivienda
- Datos gineco-obstetricos de la madre
- Datos del RN, apgar, peso, talla, perímetro cefálico, hepatomegalia, esplenomegalia y otras enfermedades
- Resultados de laboratorio de la madre y el RN
- Control con PCR a RN, a 1 mes y 9 meses



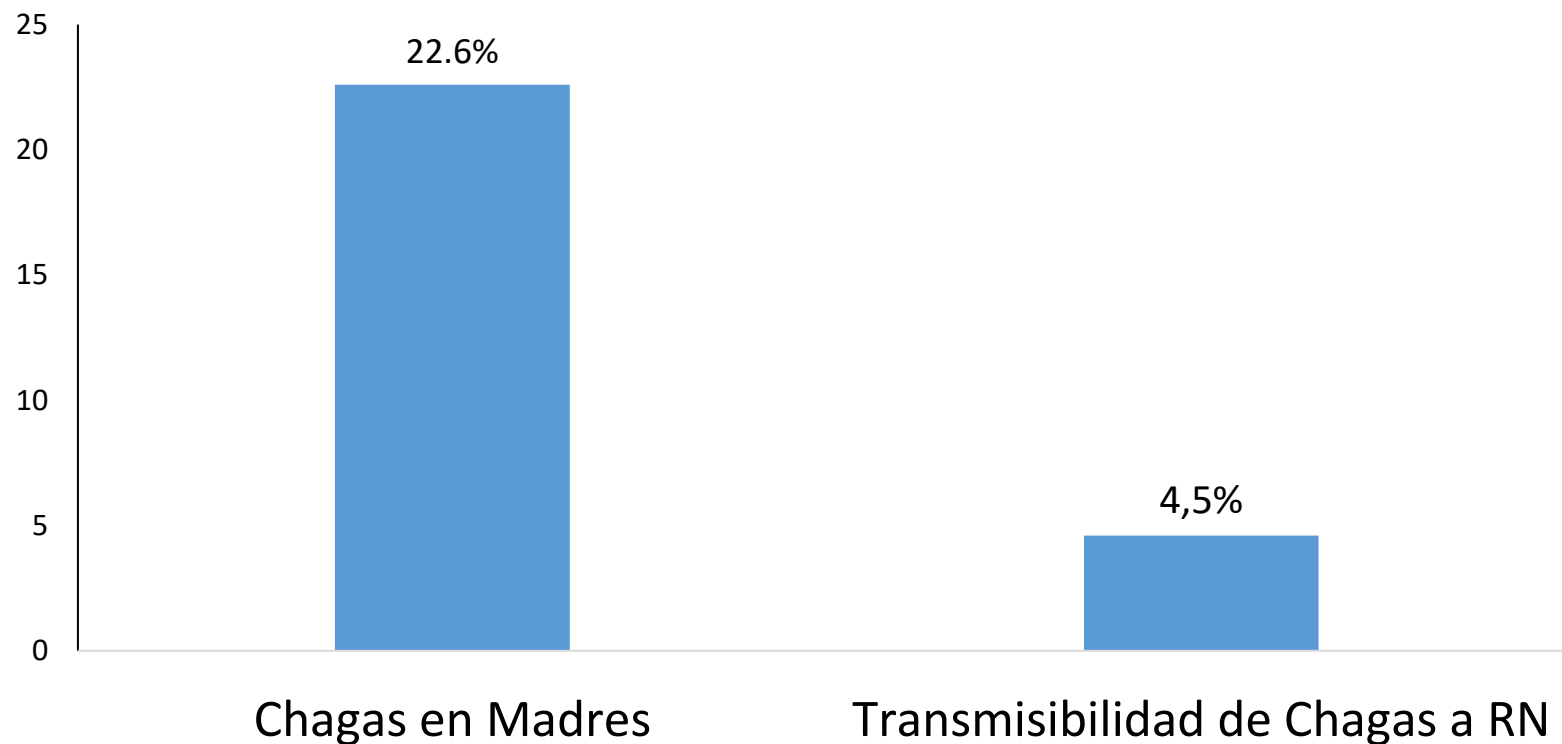
Resultados

- 4,355 mujeres que recibieron CI
- 11 mujeres que rechazaron el estudio x CI
- 4,344 mujeres captadas para el estudio al 31 de enero de 2017
- 976 madres diagnosticadas con Chagas
- 44 RN diagnosticados con Chagas Congénito por los diferentes métodos
- Tratamiento a 39 recién nacidos
- 2 RN fallecidos en la primera semana
- 3 madres no se las puede contactar

Características de las participantes del estudio

- Edad promedio: 25 años
- Edad Máxima: 46 años
- Edad Mínima: 13 años
- Mediana: 24
- Moda: 17
- DS: 7
- Varianza: 49
- Quartil 25%: 19
- Quartil 75%: 30

Prevalencia de Chagas en Madres y tasa de transmisión a RN HMPB, 2016-2017



Fuente: Informe preliminar estudio Chagas Congénito, Hospital de la Mujer Percy Boland, Noviembre 2017

La prevalencia esta bajando a través del tiempo

En Santa Cruz, Bolivia:

50% (1980s)

29% (2006-2007)

18.7% (2010-2013)

19.3% (2016-2017) HMPB

Prevalencia de Chagas en parturientas según edad, Hospital de la Mujer Percy Boland 2016-2017

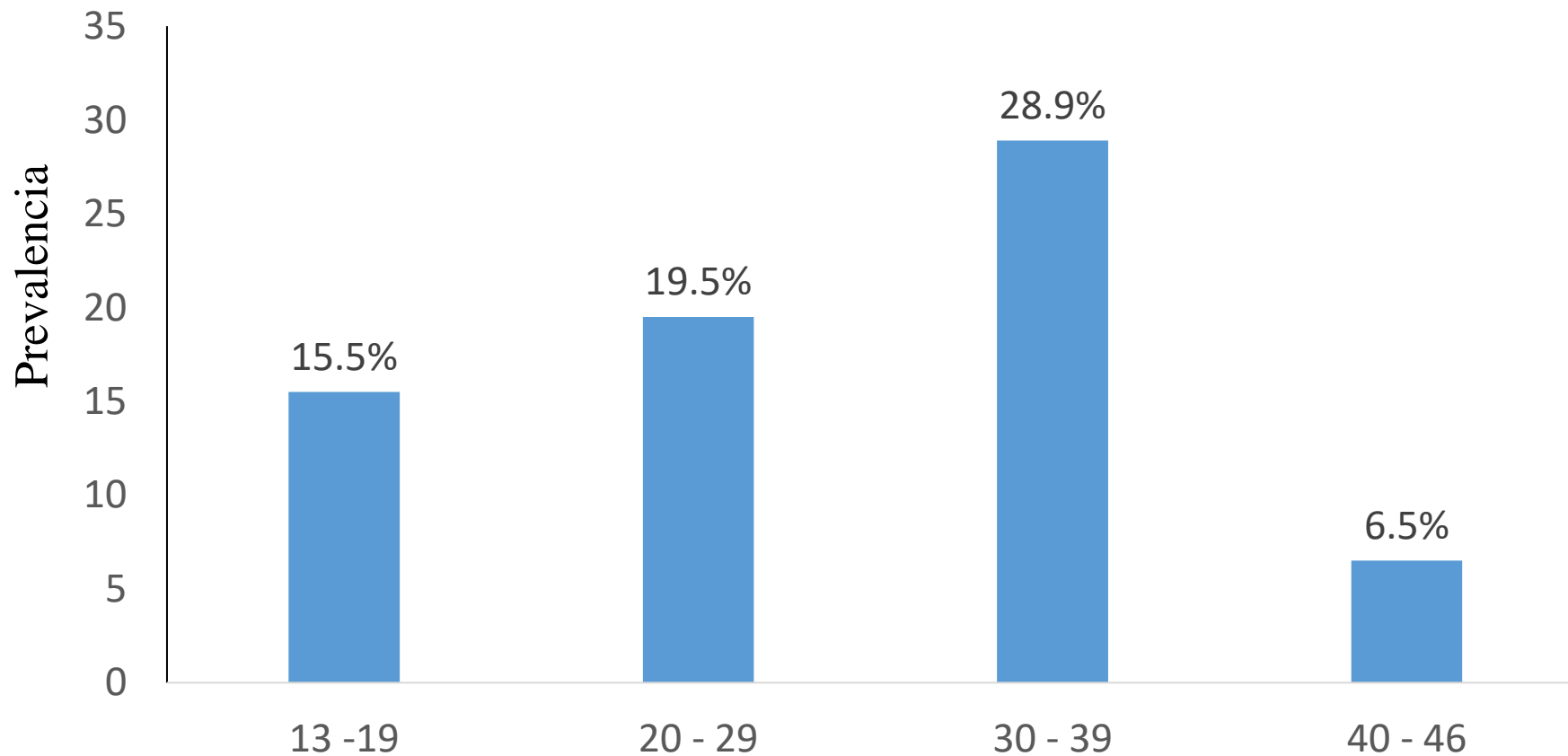
% Chagas en < de 28	% Chagas en = o > de 28	p value
13.6%	27.4%	<0.05

Prevalencia mayor en mujeres mayores

Prevalencia refleja incidencia acumulada

También refleja menos exposición en mujeres jóvenes por los programas de control vectorial

Prevalencia de Chagas (*T. Cruzi*) en madres por grupos de edad, Hospital de la Mujer Percy Boland, 2016-2017



Fuente: Informe preliminar estudio Chagas Congénito, Hospital de la Mujer Percy Boland, Noviembre 2017

Tasas de transmisión congénita (otros estudios)

- Promedio: 5.1% (rango 0-11.3%)
 - 8 estudios con muestras 0 mes, sin PCR: 5.1%
 - 6 estudios con muestras a 0 y 8-12 meses, con PCR: 6.9%
- Consistente con meta-análisis

Table 2. Results of subgroup and sensitivity analyses

	No. of studies	Pooled congenital infection rate (95% CI)	Q statistic (<i>P</i> -value)	<i>I</i> ²	Random effects weight
Method of diagnosis					
Direct parasitology and/or serology	22	4.6% (3.4–5.7%)	27.8 (<i>P</i> < 0.01)	24.5	84.6
PCR	9	6.0% (4.3–7.7%)	8.4 (<i>P</i> = 0.27)	4.9	56.3
Mixed/other	27	4.5% (3.4–5.5%)	22.3 (<i>P</i> = 0.06)	0	93.5
Endemicity of country					
Endemic	30	5.0% (4.0–6.0%)	30.9 (<i>P</i> < 0.01)	6.2	128.4
Non-endemic	21	2.7% (1.3–3.3%)	16.7 (<i>P</i> = 0.86)	0	56.4
Sensitivity analysis					
Excluding studies with zero congenital infections	38	4.8% (4.0–5.7%)	39.8 (<i>P</i> < 0.01)	7.1	153.4

Tasa de transmisión
(2016-2017): 4,5%

Howard et al 2014

Sensibilidad del Micrométodo de Hospital de la Mujer Percy Boland Santa Cruz, 2016-2017

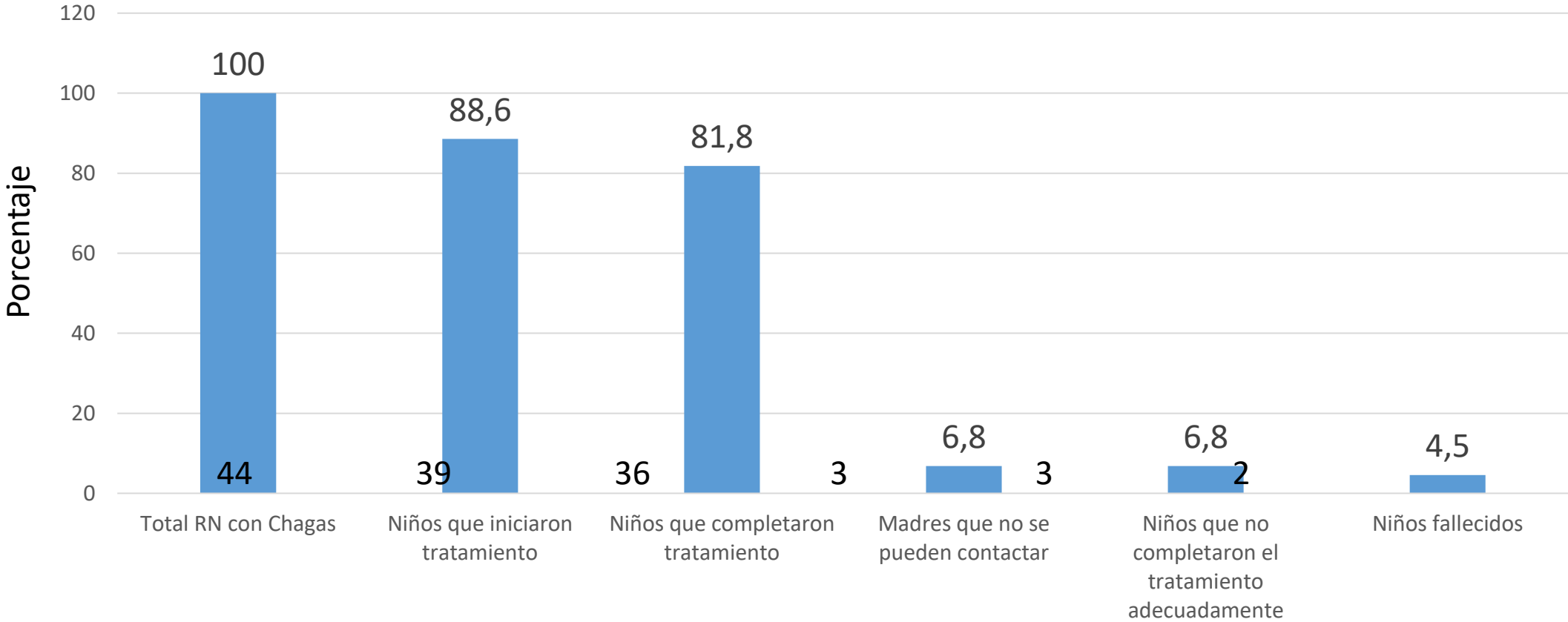
Característica	Porcentaje	CI 95%
Sensibilidad	39,3%	29,8%-46,8%
Especificidad	99,5%	92,7%-100.0%
Valor Predictivo Positivo	84,6%	76,9%-95,7%
Valor Predictivo Negativo	97,4%	90,2%-100,0%

Estudios de Chagas congénito

- 21 estudios prospectivos 1990-2014
 - Argentina (8), Bolivia (7), Brazil (1), Chile (1), Peru (1) Mexico (2), El Salvador (1)
 - 8 usaron solo micrometodo en muestras de nacimiento
 - 11 incluyeron muestras de 0 o 1 mes de edad y además las de 8-12 meses
- Probablemente mucha variación en grado de detección
 - Sensibilidad de micrometodo 28% a 50%
 - PCR solo en 7 estudios
 - Perdida durante el seguimiento a los 8-12 meses 42 – 82%

Mallimaci 2010; Bisio 2011; Blanco 2000; De Rissio 2010; de Rissio 2009; Mora 2005; Bua 2013; Arcavi 1993; Bern 2009; Kaplinski 2015; Salas Clavijo 2012; Torrico 2004 (2 cohorts); Salas 2007; Brutus 2008; Sasagawa 2015; Cardoso 2012; Olivera Mar 2006; Nisida 1999; Apt 2013; Mendoza Ticona 2005

Tratamiento a RN diagnosticados con Chagas Congénito



Datos Clínicos de los RN con Chagas Congénito

Sexo:

Masculino: 60%

Femenino: 40%

Apgar:

Apgar1: 8 (86.9%)

Apgar 5: 9 (93,2%)

Peso:

Normal: 89,5%

Bajo peso: 10,5%

Talla:

Normal: 79.0%

Baja: 21.0%

P. Cefálico:

Normal: 83.1%

Micro: 16.9%

La severidad clínica esta bajando a través del tiempo

En cohortes de bebés nacidos en Cochabamba y 1992-1994 vs 1999-2009

- 45% vs 5% con 1-m Apgar < 7
- 50% vs 15% peso < 2500 g
- 14% vs 2% mortalidad

Relacionado a:

- mejoramiento socioeconómico
- mejor atención prenatal mejor
- disminución de reinfecciones maternas?

Conclusiones

- La prevalencia de Chagas en mujeres parturientas es alta (22.6%), la más alta de LAC
- La transmisibilidad de madre con Chagas a RN se encuentra en 4.5%
- Las mujeres con mayor edad tienen mayor prevalencia de Chagas (incidencia acumulada)
- El estudio a través de las PAAN (Biología Molecular) permitió diagnosticar al otro 60% de niños con resultados negativos de micrométodo y se trataron a la mayoría de ellos
- Un resultado negativo en el recién nacido no implica una negatividad total, se debe dar seguimiento al mes, a los 6 y 9 meses hasta demostrar que el bebé es negativo con PCR y a partir del año con pruebas serológicas como ELISA.

Conclusiones

- Es necesario revisar los procedimientos y seguimiento al tratamiento para la administración adecuada.
- Aun se debe hacer esfuerzos para recolectar durante las 24 horas muestras de cordón umbilical, placenta y sangre de cordón
- La implementación de un Laboratorio de Biología Molecular permitirá también investigar TORCH
- Se podrá contar con el Primer Laboratorio de Biología Molecular para realizar PCR para Chagas y otros implementado en un centro hospitalario del país

Consideraciones del tratamiento

Tratamiento según norma del Programa Nacional de Chagas:

- **Primera semana:** 7mg de Benznidazol/Kg/día, dividido en 2 dosis (cada 12 horas)
- **Segunda semana y hasta completar el tratamiento:** 10mg de Benznidazol/Kg/día dividido en 2 dosis (cada 12 horas)
- Proteger de la luz solar y dar seguimiento semanalmente
- Explicar la forma de administración y el almacenamiento adecuado

Consideraciones del tratamiento

Seguimiento y pruebas diagnósticas importante

- Una vez completado el tratamiento asegurarse la negatividad de las pruebas de PCR para el bebé (prueba de cura)
- Realizar seguimiento al mes y a los 9 meses
- Hablar con la madre para mejorar las condiciones de vivienda, fumigación, control de vectores para evitar la reinfección

Consideraciones del tratamiento

Caso de Reinfeción de un bebé con Chagas

- Se Dx. Chagas Congénito por MH y PCR al RN y se inició tratamiento al mes una vez retornó la madre
- A los 9 meses se Dx. Chagas otra vez en el bebé
- Se dudaba del tratamiento completo o reinfeción?
- En La Universidad John Hopkins, se realizó secuenciamiento genético y se determinó que el genoma de Tripanosoma del RN era diferente al genoma de Tripanosoma a los 9 meses (**CONCLUSION REINFECCION**)
- Actualmente existe escasez de benznidazol en el Programa de Chagas

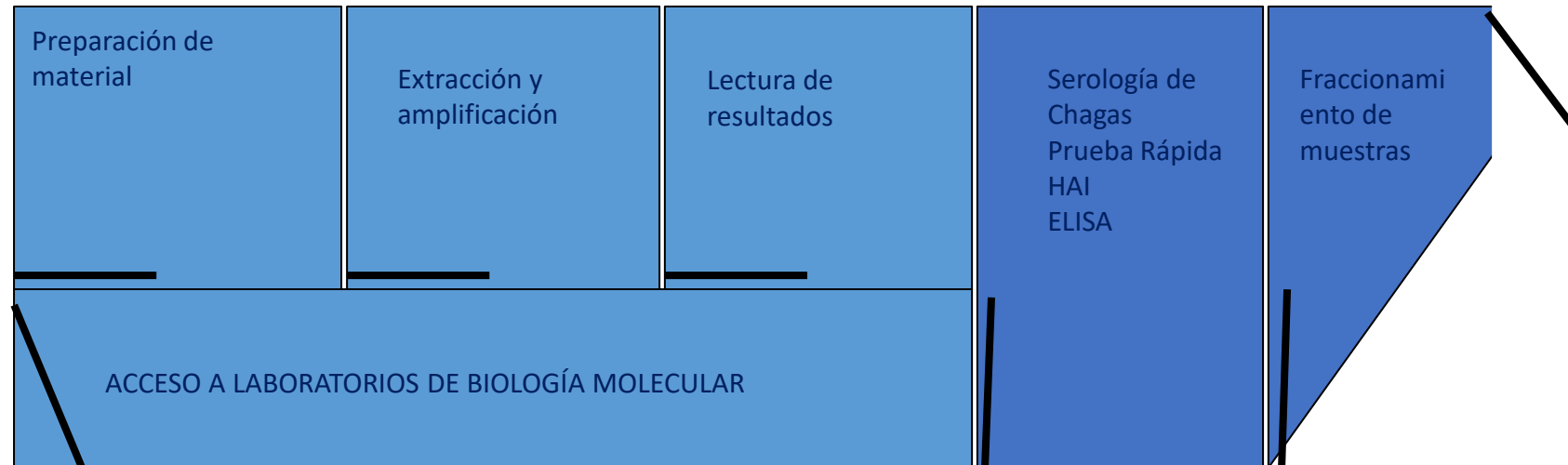
Desafíos

- Mejorar porcentaje de captación de RN de madres con Chagas
- Mayor compromiso de madres para recolección de orinas
- Captar a los bebés de 9 meses y realizar el tamizaje final
- Implementar la recolección de placenta, cordón umbilical y sangre de cordón de manera rutinaria y las 24 horas del día
- Captar a las primeras 1000 mujeres con Chagas y dar seguimiento a sus RN
- Implementar PCR para Chagas en el Hospital de la Mujer Percy Boland
- Analizar los datos y elaborar el primer artículo de los resultados del estudio

Porque PCR?

- Incrementará la capacidad de diagnóstico de niños con Chagas
- Permitirá tratar y dar seguimiento a niños con Chagas
- A futuro se podrá investigar el complejo TORCH
- Será el primer centro hospitalario con pruebas de Biología Molecular para el diagnóstico de enfermedades

Propuesta para Implementar Laboratorio de Biología Molecular en Hospital de la Mujer PBR



La Universidad John Hopkins Apoyará con:

- 1 Termociclador
- 1 Refrigerador de -20
- 1 Centrífuga de tubos ependorf
- 1 Campana de flujo laminar y
- Luz ultravioleta para los ambientes.

Asimismo se hará cargo de los insumos que se requerirán para un año del estudio y tamizaje de niños de madres con Chagas por el periodo de un año.

La Universidad John Hopkins

Apoyará con:

- Capacitar recursos humanos en agosto de 2017 se enviará a Lima al Dr. Vitrón, quien se capacitará en PCR
- La implementación y capacitación “in situ” con profesionales expertos en Biología Molecular que vendrán de la Universidad Cayetano Heredia de Lima a capacitar e implementar la técnica de PCR para el diagnóstico de Chagas.
- Durante la visita de estos profesionales estandarizarán el método de PCR para el diagnóstico de Chagas y una vez estandarizada quedará en manos del personal boliviano la capacidad diagnóstica, aunque podrán recibir supervisión y control de calidad inicialmente desde Lima.

La Maternidad Percy Boland

Apoyará con:

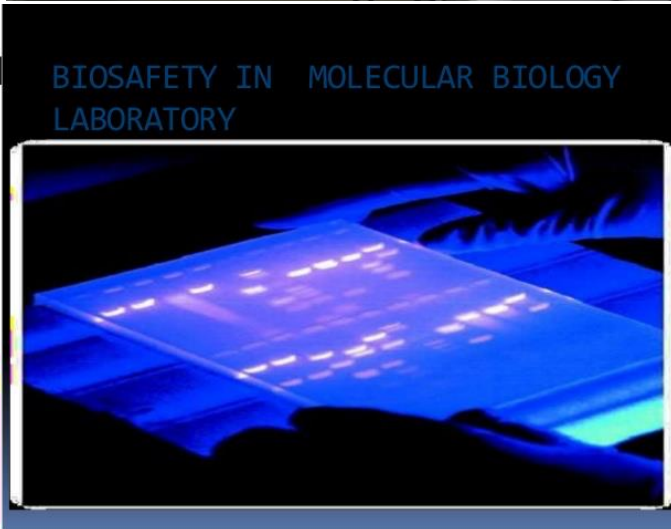
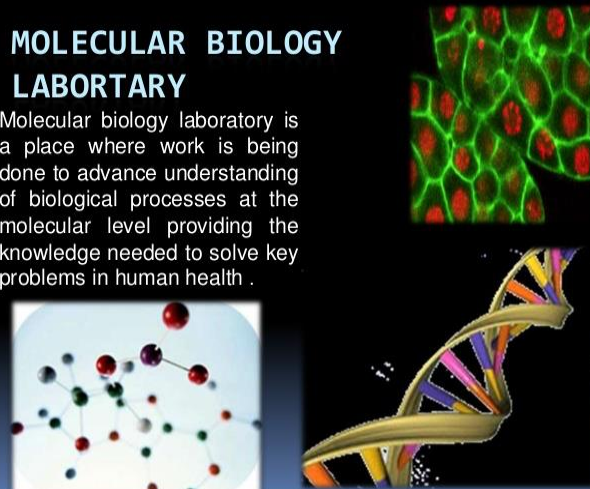
- Construcción de la infraestructura para los ambientes de biología molecular, serología y fraccionamiento de muestras
- Asimismo la maternidad se encargará de las instalaciones eléctricas necesarias y del personal necesario.
- Apoyará con las instancias correspondientes a realizar los trámites de desaduanización para el termociclador que se enviará desde Baltimore Estados Unidos.

Laboratorio de Biología Molecular



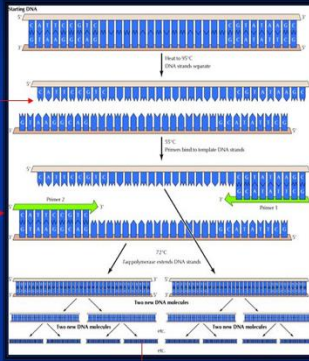
MOLECULAR BIOLOGY LABORTARY

Molecular biology laboratory is a place where work is being done to advance understanding of biological processes at the molecular level providing the knowledge needed to solve key problems in human health .



MOLECULAR BIOLOGICAL TECHNIQUES

Polymerase Chain Reaction (PCR)



Single stranded DNA

Replication

Detection

T. cruzi, T. gondii 49



Visión futura y sostenibilidad

- Se podrá investigar no solo Chagas, sino:
 - Toxoplasma, Rubeola, CMV, Zika, Dengue, Chikunguña y otros
- Se reducirán los costos de envío y confirmación de pruebas en el exterior o en CENETROP o INLASA
- Se incorporaran estos costos como nuevos servicios para el SUMI
- Se podrá vender servicios a otros Establecimientos de Salud
- Será el primer Hospital del país con Laboratorio de Biología Molecular

Agradecimientos

- Dr. Federico Urquizu
- Dra. Beatriz Duran
- Dr. Mirko Gorena
- Dra. María del Carmen Menduiña
- Dra. Paola Quinteros
- Lic. Rita Mendieta
- Ing. Jesús Flores

Gracias

Freddy Tinajeros Guzmán, MPH, PhD

ftinajeros@gmail.com

Tel: +591-709-82086