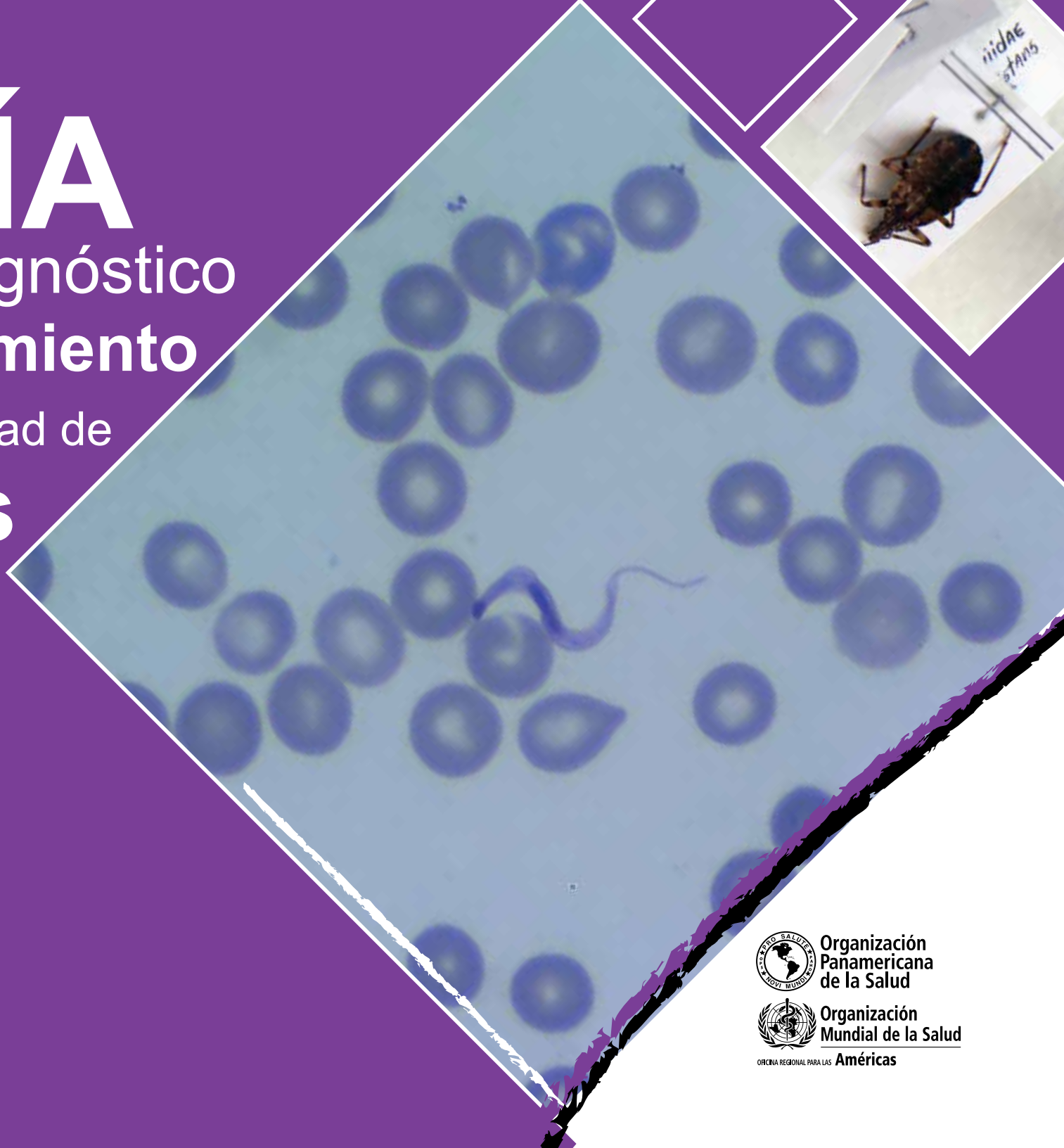


GUÍA

para el diagnóstico
y el tratamiento
de la enfermedad de
Chagas



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

ORGANIZACIÓN REGIONAL PARA LAS Américas

GUÍA

para el diagnóstico
y el **tratamiento**
de la enfermedad de
Chagas

Washington, D.C. 2018



Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas

ISBN: 978-92-75-32043-3

© Organización Panamericana de la Salud 2018

Todos los derechos reservados. Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) están disponibles en su sitio web en (www.paho.org). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones, deberán dirigirse al Programa de Publicaciones a través de su sitio web (www.paho.org/permissions).

Forma de cita propuesta. Organización Panamericana de la Salud. *Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas*. Washington, D.C.: OPS; 2018.

Catalogación en la Fuente: Puede consultarse en <http://iris.paho.org>.

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Foto de portada: Alejandro Luquetti y Suelene Tavares - OPS/OMS

Contenido

PRÓLOGO.....	vi
AGRADECIMIENTOS	vii
RESUMEN EJECUTIVO.....	viii
Justificación	viii
Objetivos.....	ix
Metodología	ix
Recomendaciones.....	ix
INTRODUCCIÓN	1
I. Presentación	3
Alcance y usuarios	3
Marco teórico y justificación.....	4
Objetivos y población diana	5
Como usar esta guía.....	5
II. Metodología.....	6
Composición del grupo desarrollador.....	6
Declaración de conflictos de intereses.....	6
Decisión sobre desarrollo de <i>novo</i> o adaptación	7
Formulación de preguntas clínicas.....	7
Búsqueda y resumen de la evidencia	8
III. RECOMENDACIONES.....	11
Pregunta 1. ¿Cuál es la mejor estrategia para el diagnóstico en pacientes con sospecha de infección crónica por <i>T. cruzi</i> ?.....	12
Resumen de la evidencia	12

Pregunta 2. ¿Cuál es el mejor método o estrategia para el rastreo de la enfermedad de Chagas en los estudios poblacionales?	14
Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel	14
Pregunta 3. ¿Cuál es el mejor método o estrategia para el tamizaje de la enfermedad de Chagas en los servicios de hemoterapia? .	16
Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel	16
Pregunta 4. ¿Cuál es la mejor estrategia diagnóstica en los pacientes con sospecha de infección aguda por <i>T. cruzi</i> por vía congénita u otras vías?.....	18
Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel	18
Pregunta 5. En adultos con infección crónica por <i>T. cruzi</i> y sin daño orgánico específico, ¿debe indicarse tratamiento tripanocida?.....	20
Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel	20
Pregunta 6. En niños con infección crónica por <i>T. cruzi</i> , ¿debe indicarse tratamiento tripanocida?	22
Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel	22
Pregunta 7. En niñas y mujeres en edad fértil con infección crónica por <i>T. cruzi</i> , ¿debe indicarse tratamiento tripanocida para prevenir la transmisión vertical?.....	24
Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel	24
Pregunta 8. En adultos con infección crónica por <i>T. cruzi</i> y daño orgánico específico, ¿debe indicarse tratamiento tripanocida?	26
Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel	26
Pregunta 9. En pacientes con infección por <i>T. cruzi</i> aguda/congénita, ¿debe indicarse tratamiento tripanocida?	28
Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel	28
Pregunta 10. ¿Cuál es la mejor opción para los pacientes que iniciarán tratamiento tripanocida?.....	30
Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel	30
Actualización de la guía	31
IV. PLAN DE IMPLEMENTACIÓN	32
Actores responsables de la implementación de las recomendaciones de la guía de práctica clínica	32
Bibliografía	33
Anexos	36

Prólogo

Esta guía es un valioso instrumento de trabajo para todo el personal que se desempeña en las redes de salud de los países de América Latina. Describe las orientaciones básicas y fundamentales más actualizadas para el diagnóstico y el tratamiento de la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas, de acuerdo con la evidencia publicada a la fecha, que hoy la Organización Panamericana de la Salud (OPS) pone en manos de todos los interesados.

El trabajo, realizado por un equipo de especialistas en enfermedad de Chagas, en coordinación con expertos en la metodología conocida como GRADE (siglas en inglés de *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), brinda las mayores garantías y credibilidad científica para ofrecer, a los trabajadores de la salud y a los pacientes, un manejo clínico que se asienta en la evidencia y en los conocimientos más sólidos y actuales.

La enfermedad de Chagas es una enfermedad infecciosa desatendida, que padecen entre seis y ocho millones de personas en las Américas. Las estimaciones actuales indican que cada año se producen unos 28.000 casos agudos nuevos, y cerca de 65 millones de personas viven en riesgo permanente de contraer la enfermedad por transmisión vectorial, además del riesgo de transmisión sanguínea, congénita y alimentaria. Por estas razones, la OPS reconoce que existen necesidades importantes en cuanto a incrementar el acceso, la calidad y la cobertura de la atención en salud dentro de los sistemas nacionales, principalmente en la red primaria de servicios.

Esta guía es, sin lugar a dudas, un significativo aporte para la formación del personal de salud novel. Esperamos que contribuya efectivamente a la capacitación y actualización en servicio de todo el personal de salud, tanto del sector público como del sector privado, y consiga estandarizar los conocimientos y procedimientos necesarios en materia de diagnóstico y tratamiento de esta parasitosis endémica.

La elaboración de esta guía se suma al cumplimiento de los compromisos que, en relación con el Chagas, se establecieron en la Resolución 9 del 55° Consejo Directivo de la OPS de 2017: Plan de Acción para la Eliminación de las Enfermedades Infecciosas Desatendidas y Acciones Post-Eliminación, 2016-2022.



Dr. Roberto Salvatella

Asesor Regional de la Enfermedad de Chagas
Unidad de Enfermedades Desatendidas, Tropicales y Transmitidas por Vectores
Departamento de Enfermedades Transmisibles y Determinantes Ambientales de la Salud
Organización Panamericana de la Salud

Agradecimientos

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) agradece al grupo desarrollador de la guía el gran esfuerzo, la rápida respuesta y el compromiso mostrados en este proceso. Deseamos manifestar un especial reconocimiento a los doctores Roberto Chuit, Jaime Altcheg, Alejandro Luquetti, Faustino Torrico y Juan Carlos Villar, por compartir su gran experticia temática; a los doctores Ariel Izcovich, Juan Criniti, Ana Marcela Torres y Ludovic Reveiz, por la coordinación metodológica; y a los doctores Roberto Salvatella y Luis Castellanos por promover esta iniciativa. La composición íntegra del grupo desarrollador puede consultarse en el anexo 1.

Asimismo, agradecemos al panel internacional de expertos que participó en la formulación de las recomendaciones su especial apoyo en generar recomendaciones útiles para el manejo de la enfermedad de Chagas.

Se agradece especialmente a la Academia Nacional de Medicina de Argentina, y en particular a su Instituto de Epidemiología, por ofrecerse como sede de las reuniones de trabajo de todo el proceso de elaboración de la guía y por brindar muchas de las facilidades que permitieron la tarea.

También agradecemos a la Representación de la OPS/OMS en la Argentina, por todo su respaldo al proceso.

Resumen ejecutivo

Justificación

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana está causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi*, transmitido principalmente (más de un 80% de las infecciones registradas) por medio de insectos hemípteros, los triatominos que reciben distintas denominaciones populares en las diferentes regiones de América: “vinchucas”, “pitos”, “chirimachas”, “kissing bugs”, etc. Dentro de esta subfamilia de insectos hematófagos, la mayoría de casos de la enfermedad de Chagas son atribuibles a las siguientes especies de hábitos domiciliarios: *Rhodnius prolixus*, *Triatoma dimidiata* y *Triatoma infestans* (1).

Otras vías de transmisión son: la vía transfusional, por medio de transfusiones de sangre de donantes infectados por *T. cruzi* (cerca del 20% de las infecciones; cuando no existe tamizaje universal de donantes para descartar Chagas en bancos de sangre); la congénita transplacentaria, que se registra en el 2% a 6% de los neonatos de gestantes infectadas; la digestiva, por consumo de alimentos contaminados por *T. cruzi*; y otras posibles como el trasplante de órganos, los contactos accidentales con ciclos silvestres zoonóticos y los accidentes de laboratorio.

Con una incidencia anual de 28.000 casos en la Región de las Américas, se estima que la enfermedad de Chagas afecta a unos seis millones de personas y provoca cada año cerca de 12.000 muertes (45.000 en la década de 1980 y 23.000 en la de 1990). Se calcula que alrededor de 65 millones de personas corren el riesgo de contraer la enfermedad. Las estimaciones recientes sobre la carga de la enfermedad de Chagas en Latinoamérica indican que genera un costo en salud aproximado de 500 millones de dólares de los Estados Unidos y una pérdida anual de 770.000 años de vida por muerte prematura o pérdida de años productivos por discapacidad (AVAD) (2, 3).

Si bien los avances en prevención y control han sido importantes (4), la atención médica de las personas infectadas por *T. cruzi* ha estado rezagada por muchos años, en función de las dificultades diagnósticas y terapéuticas que esta parasitosis sistémica ha entrañado.

Es necesaria una guía que, adoptando la evidencia como fuente de interpretación, detalle la situación que actualmente caracteriza al diagnóstico y tratamiento de la tripanosomiasis americana.

Objetivos

Esta guía está enfocada en emitir recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas, como infección por *Trypanosoma cruzi*, agente protozario de una parasitosis sistémica.

Metodología

La presente guía de práctica clínica fue confeccionada siguiendo los métodos de elaboración de guías de la OMS (5). De forma general, se conformó un grupo desarrollador multidisciplinario compuesto por expertos temáticos, epidemiólogos, metodólogos y usuarios. Dado que no se identificaron guías susceptibles de ser adaptadas, la guía se desarrolló *de novo*. Se realizaron búsquedas de revisiones sistemáticas y estudios primarios hasta agosto de 2017, en bases de datos electrónicas (PubMed, EMBASE, Cochrane) y mediante búsqueda manual. Posteriormente, se elaboró la síntesis y los perfiles de evidencia utilizando el enfoque GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Las recomendaciones fueron graduadas en un panel de expertos en enfermedad de Chagas. La guía fue evaluada por pares temáticos y metodológicos. Todos los participantes del panel y del grupo desarrollador firmaron una declaración de conflicto de intereses, los cuales fueron analizados por la coordinación de la guía.

Recomendaciones

La presente guía provee recomendaciones de diagnóstico y tratamiento para pacientes adultos y pediátricos. Las siguientes recomendaciones conciernen a individuos con: 1) sospecha de enfermedad de Chagas; 2) exposición a la enfermedad de Chagas; 3) diagnóstico de enfermedad de Chagas crónica; y 4) diagnóstico de enfermedad de Chagas aguda.

Las recomendaciones señaladas con asteriscos (*) han sido seleccionadas como recomendaciones claves para el proceso de implementación.

Grado de recomendación	Núm.	Resumen
En pacientes con sospecha de infección crónica por <i>T. cruzi</i> , ¿cuál es la mejor estrategia de diagnóstico (una o dos técnicas serológicas)?		
Condicional	1	<p>En pacientes con sospecha diagnóstica de infección crónica por <i>T. cruzi</i>, se sugiere utilizar el “estándar de diagnóstico”, es decir, la combinación de dos pruebas serológicas con antígenos que detecten anticuerpos contra <i>T. cruzi</i> diferentes (ELISA, HAI o IFI) y una tercera si los resultados son discordantes entre las pruebas, para lograr un diagnóstico definitivo, mejor que una sola técnica serológica.</p> <p>Calidad de la evidencia sobre precisión diagnóstica: Alta/moderada ⊕⊕⊕○</p>
En el contexto de encuestas seroepidemiológicas para identificar pacientes con enfermedad de Chagas crónica, ¿cuál es la mejor estrategia diagnóstica?		
Fuerte	2	<p>Se recomienda utilizar la prueba de ELISA o ICT para estudios poblacionales de prevalencia de enfermedad de Chagas.</p> <p>Calidad de la evidencia sobre precisión diagnóstica: Alta/moderada ⊕⊕⊕○</p> <p><i>La recomendación fuerte se sustenta en que existe una certeza alta de que tanto el ELISA como la ICT, como pruebas únicas, son más fácilmente aplicables en este escenario.</i></p>
Para el tamizaje de la enfermedad de Chagas en los servicios de hemoterapia, ¿cuál es el mejor método diagnóstico?		
Fuerte	3	<p>Se recomienda utilizar la prueba de ELISA (kits altamente sensibles) o CMIA para el tamizaje de la enfermedad de Chagas en los servicios de hemoterapia.</p> <p>Calidad de la evidencia: Alta/moderada ⊕⊕⊕○</p>
En pacientes con sospecha de infección aguda por <i>T. cruzi</i> (congénita o reciente), ¿cuál es la utilidad de los métodos de diagnóstico?		
Fuerte	4	<p>En pacientes con sospecha de infección aguda por <i>T. cruzi</i>, se recomienda realizar pruebas parasitológicas directas (microhematocrito y observación directa) y eventual seguimiento serológico posterior (infección aguda por transmisión congénita, a partir de los 8 meses de vida; en el caso de otras vías, búsqueda de seroconversión).</p> <p>Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○</p>
En pacientes adultos con infección crónica por <i>T. cruzi</i> sin daño orgánico específico, ¿cuál es la intervención terapéutica más eficaz y segura?		
Condicional	5	<p>En pacientes adultos con infección crónica por <i>T. cruzi</i> sin daño orgánico específico, se sugiere indicar tratamiento tripanocida.</p> <p>Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○</p>

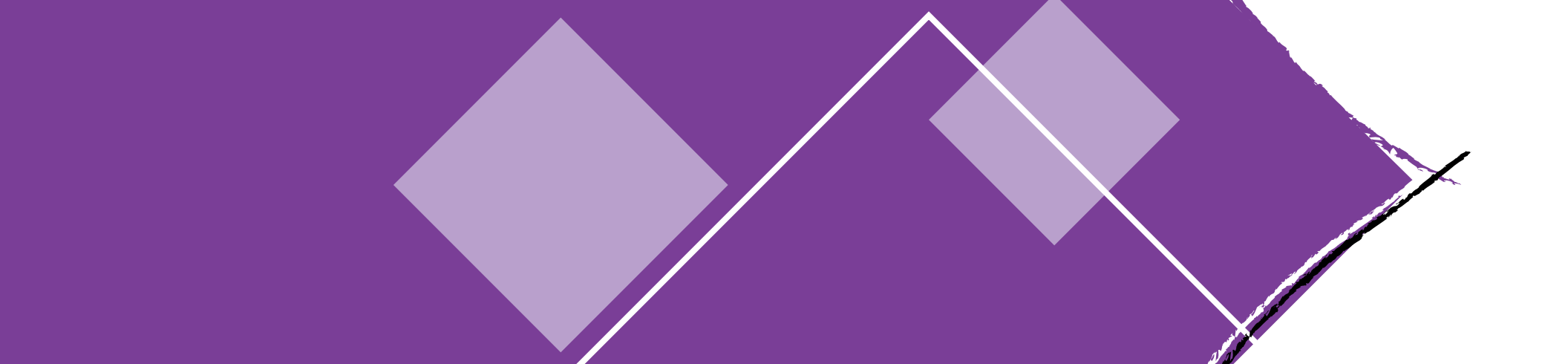
Grado de recomendación	Núm.	Resumen
En pacientes pediátricos con infección por <i>T. cruzi</i> , ¿cuál es la intervención terapéutica más eficaz y segura?		
Fuerte	6	En los niños con enfermedad de Chagas (infección crónica), se recomienda administrar tratamiento tripanocida, mejor que la ausencia de tratamiento. Calidad de la evidencia en el efecto parasiticida: Moderada ⊕⊕⊕○ <i>La recomendación fuerte se sustenta en los posibles beneficios en el contexto de una situación epidemiológica potencialmente catastrófica.</i>
En niñas y mujeres en edad fértil con infección por <i>T. cruzi</i> , ¿cuál es la intervención terapéutica más segura y eficaz?		
Fuerte	7	En las mujeres en edad fértil con enfermedad de Chagas (infección crónica), se recomienda administrar tratamiento tripanocida, mejor que la ausencia de tratamiento. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○
En pacientes adultos con infección crónica por <i>T. cruzi</i> con daño orgánico específico, ¿cuál es la intervención terapéutica más eficaz y segura?		
Condicional	8	En los adultos con infección crónica por <i>T. cruzi</i> que han sufrido daño orgánico específico, se sugiere NO indicar tratamiento tripanocida. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○
En pacientes con infección aguda/congénita por <i>T. cruzi</i> , ¿cuál es la intervención terapéutica más eficaz y segura?		
Fuerte	9	En los pacientes con infección aguda/congénita por <i>T. cruzi</i> , se recomienda indicar tratamiento tripanocida. Calidad de la evidencia en el efecto parasiticida: Moderada ⊕⊕⊕○ <i>La recomendación fuerte se sustenta en los beneficios potenciales en el contexto de una situación clínica catastrófica.</i>
En pacientes con enfermedad de Chagas aguda o crónica, con indicación de tratamiento tripanocida, ¿cuál es la mejor intervención terapéutica entre los fármacos disponibles?		
Condicional	10	En pacientes con enfermedad de Chagas aguda o crónica con indicación de tratamiento tripanocida, se sugiere indicar benznidazol o nifurtimox, en forma indistinta. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Introducción

Las guías informadas por la evidencia se constituyen, en la actualidad, en una de las herramientas más útiles para mejorar la salud pública y la práctica clínica, ofrecer intervenciones con sólidas pruebas de eficacia, evitar riesgos innecesarios, utilizar razonablemente los recursos, disminuir la variabilidad clínica y, en esencia, mejorar la salud y garantizar una atención de calidad, razón de ser de los sistemas y servicios de salud.

Su elaboración, a partir de la metodología propuesta por el Grupo de Trabajo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), se apoya en la elaboración de revisiones sistemáticas rigurosas y el desarrollo de tablas y perfiles de evidencia. La metodología GRADE incorpora, además del análisis de la calidad de la evidencia, la efectividad de las intervenciones recomendadas y el balance entre las consecuencias deseables e indeseables de estas, aspectos como los valores y las preferencias de los individuos o poblaciones que se benefician de ellas, la utilización de los recursos para la implementación de las recomendaciones y los costos para el sistema de salud, entre otros.

El presente documento fue confeccionado siguiendo estos lineamientos, con el objetivo de proveer, a los profesionales de la salud, de una guía para el manejo de pacientes con enfermedad de Chagas. En la primera parte, se presenta el marco teórico y se detallan los alcances y objetivos de la guía y la población diana. En la segunda parte, se expone la metodología utilizada para el desarrollo de la guía. La tercera parte contiene las preguntas y las recomendaciones formuladas en respuesta a las mismas, con un resumen de los juicios emitidos por el panel como justificación. En la cuarta parte, se presentan estrategias relacionadas con la actualización e implementación. La última parte contiene información adicional relacionada con el proceso de construcción de las recomendaciones (descripción detallada de las preguntas en formato PICO, cuadros de resumen de resultados, cuadros GRADE de traspaso de evidencias a recomendaciones y análisis de subgrupo o relacionados con la validez de los desenlaces sustitutos) y detalla la composición del grupo elaborador.



I. Presentación

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una enfermedad desatendida, característica que tiene su máxima expresión en las dificultades y limitaciones para su diagnóstico y tratamiento etiológico.

Aun en áreas endémicas, establecer la sospecha o el diagnóstico clínico de enfermedad de Chagas, frente a cuadros sugestivos de la misma en sus diferentes etapas, es muy poco frecuente. Esto es consecuencia, entre otras razones, de la poca formación e información que sobre estos temas reciben los médicos y todo el personal de salud. En tal sentido, recurrir a los estudios de laboratorio para dar un diagnóstico confirmatorio presenta dificultades para su indicación (disponibilidad, desarrollo e informe consecuente en el laboratorio) y para la interpretación certera de los resultados dentro de la historia evolutiva del cuadro que se analiza.

En general, el tratamiento etiológico, su indicación y los resultados esperables son otro tema desconocido o poco conocido para médicos y personal de salud, que motiva la derivación centralista del paciente desde su área de residencia a centros especializados de ámbitos urbanos capitalinos, con graves consecuencias socioeconómicas para el individuo, su familia y su comunidad.

Esta guía pretende, desde la perspectiva de la evidencia, desarrollar las indicaciones básicas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas, para dejar en claro los procedimientos y métodos hoy disponibles para una correcta atención de las personas infectadas por *T. cruzi*.

Alcance y usuarios

Esta guía de práctica clínica provee recomendaciones informadas en la evidencia para pacientes adultos y pediátricos expuestos, con sospecha o con diagnóstico confirmado de enfermedad de Chagas.

Las recomendaciones están dirigidas a profesionales de la salud (pediatras, médicos generalistas, médicos de familia, ginecólogos y obstetras, entre otros) a cargo de pacientes con enfermedad de Chagas. La guía pretende ser usada por los responsables de tomar decisiones y los miembros de entidades gubernamentales, con el fin de facilitar el proceso de implementación.

Esta guía no incluye los aspectos de valoración y manejo del paciente relacionados con los síntomas y procesos fisiopatológicos que tienen su origen en las alteraciones y lesiones asociadas con la enfermedad de Chagas comprobada.

Marco teórico y justificación

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una parasitosis sistémica crónica, de transmisión vectorial y endémica de las Américas, si bien en la actualidad se ha diseminado dentro del continente e incluso a otras regiones del mundo como consecuencia de las migraciones de población infectada por su agente, *Trypanosoma cruzi* (6).

Se estima que en la Región de las Américas hay unos seis millones de personas infectadas (cuando eran unos 30 millones los infectados en 1990) y entre 29.000 y 30.000 casos anuales agudos de transmisión vectorial (que eran 700.000 nuevos casos al año en 1990), a los que se agregan unos 8.000 originados anualmente por transmisión congénita, tomándose en cuenta que 70 millones de personas viven bajo condiciones de riesgo (120 millones en 1990) de contraer la enfermedad (7, 2). Entre un 20% y un 30% de las personas infectadas desarrollan lesiones y alteraciones cardíacas o digestivas como consecuencia de la infección tripanosómica (8). La carga anual en costos de atención que generan estos pacientes, muchas veces sin un diagnóstico completo, se calcula que asciende a US\$ 627 millones, mientras que anualmente se pierden unos 806.170 AVAD (3).

Los 21 países endémicos de las Américas han desplegado una respuesta de prevención y control basada en la cooperación Sur-Sur entre países (9): las Iniciativas Subregionales de Prevención, Control y Atención de la Enfermedad de Chagas (Cono Sur, Andina, Centroamérica/México y Amazónica), que han consolidado, junto con la Secretaría Técnica de la OPS, importantes esfuerzos en el control de la transmisión domiciliar de *T. cruzi* por sus insectos vectores (hemípteros triatomíneos hematófagos, de hábitos domiciliarios) y en el tamizaje de donantes en bancos de sangre, para evitar la transmisión por vía transfusional.

En el marco de la resolución WHA 66.12 (2013) (10) y de la resolución del Consejo Directivo de la OPS CD49.R19 (2009) (11) sobre enfermedades desatendidas y la resolución CD50.R17 (2010), “Estrategia y plan de acción para la prevención, el control y la atención de la enfermedad de Chagas” (12), se lograron significativos avances de prevención y control: 17 de 21 países endémicos han interrumpido la transmisión vectorial domiciliar de *T. cruzi* en parte o en la totalidad de su territorio (13) y los 21 países endémicos han establecido en sus sistemas nacionales el tamizaje universal para la detección del Chagas en los donantes de sangre (14).

Actualmente, la Resolución CD55.R9, “Plan de acción para la eliminación de las enfermedades infecciosas desatendidas y las medidas posteriores a la eliminación 2016-2022”, aprobada en la 68ª Sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas de 2016 (15), representa el marco referencial de prevención, control y atención del Chagas entre todas las enfermedades desatendidas.

Aunque la incidencia anual ha caído, al igual que la prevalencia, gracias a la prevención, el control y las mejoras generales de la calidad de vida, la situación es preocupante en materia de atención, ya que se estima que solo un 1% de los infectados por *T. cruzi* reciben anualmente el diagnóstico y tratamiento adecuados y oportunos, a causa de múltiples problemas que se trabaja en revertir: desconocimiento por parte del personal de salud, enfermedad silenciosa que afecta a poblaciones rurales, sistemas nacionales de salud que poco o nada consideran las enfermedades regionales o faltas de accesibilidad al diagnóstico y el tratamiento. Se ha avanzado, pero queda mucho más por hacer (16).

La presente guía, elaborada por expertos convocados por la OPS mediante la metodología GRADE, pretende ser un insumo referencial que contribuya a una mayor y mejor atención de las personas infectadas por *Trypanosoma cruzi*.

Objetivos y población diana

Esta guía de práctica clínica se desarrolló con el siguiente objetivo: presentar las estrategias, los recursos y las capacidades disponibles para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Chagas en Latinoamérica y en el mundo.

Como usar esta guía

Cada pregunta clínica presenta un grupo de recomendaciones y buenas prácticas que brindan indicaciones de manejo de la enfermedad de Chagas. Cada recomendación presenta la calidad de la evidencia siguiendo el sistema GRADE:

Juicio	Características
Alta ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕⊕⊕○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Baja ⊕⊕○○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy baja ⊕○○○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

Además, se indica la fuerza de cada recomendación con arreglo al sistema GRADE:

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Condicional o débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Condicional o débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO

II. Metodología

Esta sección está adaptada de la plantilla de reporte de guías informadas en la evidencia que se encuentra en la directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia (17).

Composición del grupo desarrollador

El grupo desarrollador contó con la participación de expertos temáticos en enfermedad de Chagas. En el anexo 1 se presenta la composición íntegra del grupo desarrollador.

En la elaboración de la guía participaron tres grupos. En primer lugar, el grupo coordinador (miembros de la OPS) cumplió las funciones de organización, dirección y coordinación. En segundo lugar, el grupo de expertos fue seleccionado entre notables profesionales con experiencia en el diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad de Chagas y sus funciones consistieron en: 1) desarrollar las preguntas relevantes que debían ser contestadas; 2) proveer soporte al equipo metodológico en la búsqueda y selección de la evidencia que se utilizaría en la resolución de los interrogantes; 3) formular las recomendaciones en respuesta a las preguntas planteadas; 4) participar en el proceso de redacción del documento definitivo. Por último, el grupo de metodólogos fue seleccionado a instancias de las áreas especializadas de la OPS y sus funciones consistieron en: 1) proveer soporte metodológico al grupo de expertos a la hora de desarrollar las preguntas; 2) realizar revisiones sistemáticas de la literatura con el objetivo de recopilar la evidencia necesaria para contestar las preguntas planteadas; 3) resumir la evidencia; 4) proveer soporte metodológico al grupo de expertos para la formulación de las recomendaciones; y 5) participar del proceso de redacción del documento definitivo.

Declaración de conflictos de intereses

Todos los miembros del grupo desarrollador y del panel de expertos, así como las personas que participaron tanto en la colaboración experta como en la revisión externa, firmaron una declaración de conflicto de intereses. Los coordinadores generales de la guía revisaron todas las declaraciones con el fin de detectar algún conflicto que pudiera afectar a los juicios de valor y las recomendaciones. Todos los involucrados declararon no tener conflictos de intereses frente a la formulación de las recomendaciones, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre la enfermedad ni haber recibido donaciones o prestaciones por parte de los grupos de interés. De forma general, no se constató ningún conflicto que sesgara las recomendaciones de la guía. El análisis de los conflictos se presenta en el anexo 2.

Declaración de independencia editorial

La OPS brindó acompañamiento durante la elaboración del presente documento, a fin de garantizar la transferibilidad y aplicabilidad de su contenido en el ámbito clínico. El grupo desarrollador de la guía se encargó, de manera independiente, del trabajo científico de investigación y de la elaboración de las recomendaciones.

Definición de los alcances y objetivos de la guía de práctica clínica

La OPS definió los alcances y objetivos de esta guía con el propósito de servir de apoyo a los profesionales de la salud, para permitirles brindar una atención médica homogénea, con calidad, equidad y eficiencia. Revisada la literatura pertinente, el grupo desarrollador redactó un documento con los temas y subtemas, los objetivos, los antecedentes y la justificación para confeccionar esta guía de práctica clínica; se tuvo en consideración la heterogeneidad en la práctica clínica, la disponibilidad de nueva evidencia, la existencia de nuevas opciones terapéuticas, la inadecuada utilización de los recursos y los problemas de calidad en la práctica derivados de la atención en salud. También se definieron los temas abordados y no abordados, la población objeto de la guía y los aspectos clínicos centrales.

El objetivo de esta guía es actualizar, ordenar y valorar las recomendaciones que sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas impulsa la Organización Panamericana de la Salud (OPS), buscando favorecer la interacción técnica y científica sobre este asunto en los países de la Región.

Esta guía pone a disposición de los Estados Miembros y de sus socios la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones, con el fin de reducir la incidencia, la prevalencia y la morbimortalidad por enfermedad de Chagas, además de contribuir al control de esta enfermedad desatendida, como problema de salud pública.

Decisión sobre desarrollo de *novo* o adaptación

Se realizó un análisis de la calidad y la pertinencia clínica de guías existentes y no se encontraron guías susceptibles a ser adaptadas. Se procedió entonces a desarrollar una guía de *novo*.

Formulación de preguntas clínicas

El grupo desarrollador, conformado por expertos temáticos y epidemiólogos, revisó los aspectos clínicos relevantes que debían ser abordados y formuló preguntas específicas mediante su estructuración en formato PICO (población, intervención, comparación y desenlaces). Las preguntas fueron confeccionadas en una reunión presencial celebrada en Buenos Aires el día 4 de abril del 2017. Las preguntas PICO se encuentran en el anexo 3.

Identificación y graduación de los desenlaces de la guía de práctica clínica

El grupo desarrollador realizó un ejercicio de priorización de desenlaces con el ánimo de señalar los que resultasen claves y debiesen ser incluidos. Se identificaron y priorizaron los desenlaces clínicos de seguridad, efectividad y calidad de vida, además de todos los que fuesen importantes para los pacientes.

Cada desenlace fue clasificado como “crítico”, “importante no crítico” y “no importante” para los pacientes, con arreglo a una escala de nueve unidades propuesta por el grupo GRADE (18-20).

Búsqueda y resumen de la evidencia

Revisiones sistemáticas

El equipo metodológico realizó revisiones sistemáticas “rápidas” con el objetivo de recopilar toda la evidencia disponible en respuesta a las preguntas planteadas. Para ello se estructuró una búsqueda por etapas. En la primera etapa, la búsqueda estuvo destinada a encontrar guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas que contestaran preguntas iguales o similares a las planteadas, con el fin de extraer estudios primarios. La búsqueda se realizó en Medline (PubMed), Scielo, Google Scholar y Epistemonikos. Se registraron todas las citas de las guías y revisiones sistemáticas recuperadas y se valoró la inclusión de todos los estudios primarios potencialmente relevantes según el título. La segunda etapa de búsqueda estuvo destinada a encontrar estudios primarios no incluidos en las guías y revisiones sistemáticas de la primera etapa. Para ello, se realizó una búsqueda en Medline (PubMed), Scielo y Google Scholar. Se valoró la inclusión de todas las publicaciones relevantes identificadas como estudios primarios. En una tercera etapa se envió al grupo de expertos una lista con todas las publicaciones seleccionadas y se les solicitó que evaluaran la existencia de bibliografía adicional relevante más allá de las referencias halladas.

Todos los estudios identificados y considerados como potencialmente relevantes por título fueron analizados por dos metodólogos en paralelo, para decidir si convenía incluirlos. Las discrepancias se resolvieron mediante deliberación.

Los términos de búsqueda universales (para todas las etapas y preguntas) fueron: (Chagas OR trypanosomiasis). Según la etapa y la pregunta, se agregaron los siguientes términos: “systematic”; “guidelines”; (“sensitivity” OR “specificity” OR “accuracy”); “randomized”.

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Para precisión de métodos diagnósticos: estudios de corte transversal que compararan el o los métodos diagnósticos con una técnica de referencia (*gold standard*).
- Para prevalencia: estudios observacionales que informaran de la prevalencia.
- Para eficacia y seguridad de intervenciones terapéuticas: estudios aleatorizados y controlados y observaciones prospectivas o retrospectivas que incluyesen un grupo control compuesto por pacientes provenientes de la misma población inicial.
- Para riesgos basales: estudios observacionales que informaran del riesgo de desarrollar el desenlace en cuestión.

Todos los estudios identificados y considerados como potencialmente relevantes por título fueron analizados por dos metodólogos en paralelo.

Las publicaciones consideradas relevantes se sintetizaron en cuadros de resumen de resultados siguiendo los postulados GRADE (19, 20). Para ello, el grupo de metodólogos extractó y analizó la información contenida en las mencionadas publicaciones de la siguiente manera:

- Para resumir la precisión de los métodos diagnósticos extractaron (cuando estaba disponible) la tasa de verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos de cada uno de los estudios primarios. Metanalizaron los resultados obtenidos (sensibilidad y especificidad) mediante un modelo bivariado utilizando la función “reitsma” del paquete “mada” del software “R” (21).
- Para resumir la eficacia y la seguridad de las intervenciones terapéuticas, metanalizaron los riesgos relativos con el software Review Manager (RevMan, versión 5.3; The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014, Copenhagen), utilizando el método estadístico de Mantel-Haenszel. En los casos en los que no fue posible obtener riesgos relativos (p. ej., ausencia de grupo control), calculamos, según correspondiera, la mediana o la media de la incidencia de cada uno de los desenlaces relevantes en cada rama evaluada.
- Para resumir los riesgos basales y las prevalencias, utilizamos, según correspondiera, la mediana o la media de los riesgos basales o las prevalencias observados en las ramas control de los estudios con dos ramas o la mediana o media de los riesgos basales o prevalencias descritos en las observaciones de una rama.

Evaluación de la certeza en el cuerpo de la evidencia

El grupo de metodólogos evaluó la evidencia a través de los estudios separando la información por desenlace evaluado, con el criterio sugerido por el grupo de trabajo GRADE (22). Definimos “certeza en la evidencia” como nuestra confianza en que las consecuencias deseables e indeseables se encuentren en un intervalo que claramente justifique una recomendación a favor o en contra de una determinada intervención o estrategia de manejo (23).

Traspaso de evidencias a recomendaciones

Para el traspaso de evidencias a recomendaciones, el grupo de metodólogos preparó planillas con el objetivo de facilitar el proceso (*evidence-to-decision frameworks* o marcos de referencia) según las recomendaciones del grupo GRADE (24, 25). En dichas planillas incluyeron: 1) la pregunta desarrollada en formato PICO; 2) el cuadro de resumen de resultados construido con la evidencia encontrada; 3) información sobre valores y preferencias de los pacientes; 4) información sobre utilización de recursos y costos; y 5) información relacionada con la factibilidad de aplicación y la equidad.

El grupo de metodólogos realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de identificar información adicional relevante en relación con cada uno de estos aspectos. El panel de expertos valoró la evidencia recopilada en el momento de debatir y definir los componentes que terminaron influyendo en cada una de las recomendaciones.

El grupo de expertos emitió un juicio para cada uno de los aspectos relevantes a la recomendación en respuesta a cada una de las preguntas. Dicho juicio fue consensuado por el grupo y, en los casos en los que no fue posible alcanzar el consenso, se votó a mano alzada. Se registraron los resultados de cada votación.

Considerando los juicios alcanzados sobre cada uno de los aspectos relevantes, el grupo de expertos definió las recomendaciones. Para ello, tuvieron que decidir tanto la dirección (a favor o en contra de la intervención) como la fuerza (fuerte o débil), siguiendo los lineamientos del grupo GRADE (25). Al igual que con los componentes individuales, la fuerza y la dirección de cada recomendación fueron decididas por consenso; en los casos en los que no fue posible alcanzarlo, se votó a mano alzada, registrando los resultados de cada votación. Para definir una recomendación como fuerte, fue necesario un acuerdo mínimo del 80% de los integrantes del panel; de no alcanzarse ese grado de acuerdo, la recomendación se definió como condicional.

La metodología GRADE ofrece dos grados de fuerza de recomendación: “fuerte” y “débil” (o “condicional”). Una vez que se contempló el equilibrio entre riesgo y beneficio, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias y el contexto latinoamericano, se determinó la fuerza de cada recomendación con base en la siguiente estructura:

Se verificó que el panel de expertos estuviera de acuerdo con las recomendaciones sugeridas y que estas incorporaran la perspectiva de los participantes.

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Condicional a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Condicional en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO

El proceso de definición de la fuerza de recomendación comprendió una discusión extensa, por parte del panel de expertos, sobre la dificultad de realizar estudios que aporten información certera sobre la eficacia y la seguridad de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas en la enfermedad de Chagas. Debido al genio de la enfermedad, las consecuencias clínicas se manifiestan luego de décadas de que los pacientes hayan sido infectados con el parásito, de modo que la ejecución de estudios controlados con adecuado tiempo de seguimiento se torna dificultosa y hasta impracticable. Esta situación llevó al panel, en algunos de los escenarios planteados, a proponer recomendaciones fuertes aun en ausencia de evidencias de certeza moderada o alta.

Por último, se verificó que el panel de expertos estuviera de acuerdo con las recomendaciones sugeridas y que estas incorporaran la perspectiva de los participantes. En la reunión del panel de expertos, se obtuvo mayoría en todas las votaciones en la primera ronda.

Incorporación de aspectos relacionados con costos, preferencias de los pacientes, equidad e implementación

Se realizó una revisión de la literatura con el fin de identificar estudios que describieran aspectos relacionados con los costos, las preferencias, los valores y los aspectos sociales de la enfermedad de Chagas. Esa información se resumió de forma narrativa y se incluyó en las consideraciones.

Cuando no fue posible contar con evidencias relacionadas con estos aspectos, los juicios se sustentaron en la experiencia y las percepciones de los integrantes del panel de expertos.

Inclusión de comentarios de los evaluadores externos

Esta guía de práctica clínica fue revisada de forma independiente por pares expertos en metodología y contenido temático.

III. Recomendaciones



¿Cuál es la mejor estrategia para el diagnóstico en pacientes con sospecha de infección crónica por *T. cruzi*?



Resumen de la evidencia

Intervenciones consideradas

Teniendo en cuenta las tecnologías disponibles, el panel de expertos determinó que las intervenciones a considerar de manera individual eran las siguientes: 1) enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA); 2) inmunocromatografía (ICT); 3) inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (CMIA); y 4) estándar diagnóstico, es decir, la combinación de dos pruebas serológicas positivas (ELISA, hemoaglutinación indirecta [HAI] o inmunofluorescencia indirecta [IFI]) y la eventual aplicación de una tercera, si los resultados de aquellas son discordantes, para lograr un diagnóstico definitivo.

Resumen de los hallazgos

Se identificaron varios estudios de precisión que evalúan las pruebas diagnósticas consideradas, utilizando el “estándar diagnóstico” de dos pruebas serológicas positivas. La certeza sobre la precisión fue alta en el caso del ELISA y el CMIA y moderada en el caso de la ICT. Cabe destacar que, tanto respecto al ELISA como a la ICT, existe una variabilidad importante en los intervalos de sensibilidades descritos en los estudios individuales, la cual parece fundamentarse en la técnica utilizada para el caso del ELISA pero no se explica tan claramente en el caso de la ICT. En ausencia de estudios que evalúen directamente el efecto de las intervenciones diagnósticas sobre desenlaces clínicamente relevantes, dicho efecto se estimó a partir de un modelo en el que se

tuvo en cuenta la precisión de las distintas intervenciones, el pronóstico de los pacientes no tratados y el efecto del tratamiento tripanocida. En este sentido, la incertidumbre (baja certeza en la evidencia) relativa a la magnitud del impacto del tratamiento sobre el riesgo de daño orgánico a largo plazo (véase el anexo 9) determinó que se definiese como “baja” la certeza del efecto de las distintas intervenciones diagnósticas sobre los desenlaces clínicos. El panel recalzó que detectar con precisión a los individuos infectados por *T. cruzi* comporta otros beneficios relevantes, como la reducción del riesgo de transmisión vectorial o vertical, que son difíciles de cuantificar en este escenario.

Beneficios y daños

En comparación con el “estándar diagnóstico”, todas las intervenciones diagnósticas evaluadas se asocian con daños, relacionados fundamentalmente con la clasificación inadecuada de enfermos como sanos (falsos negativos), que quedarían expuestos a los efectos nocivos de la enfermedad al no recibir tratamiento. Con una prevalencia del 26,3% (considerada elevada para habitantes de un área endémica), la tasa de pacientes incorrectamente diagnosticados como sanos sería de 7 (IC 95%: 5-9) de cada 1000 con el ELISA, de 17 (IC 95%: 11-24) de cada 1000 con la ICT y de 2 (IC 95%: 1-7) de cada 1000 con el CMIA. Por su parte, con una prevalencia del 3,1% (la observada en donantes de sangre en la Argentina), la tasa de pacientes incorrectamente diagnosticados como sanos sería de 1 (IC 95%: 1-1) de cada 1000 con el ELISA, de 2 (IC 95%: 1-3) de cada 1000 con la ICT e inferior a 1

(IC 95%: 0-1) de cada 1000 con el CMIA (anexo 4, SOF 1-3). Los resultados que comparan los distintos tests diagnósticos entre sí sugieren, con una certeza entre moderada y alta, que no existen diferencias sustanciales entre ellos en términos de sensibilidad (anexo 4, SOF 4-5).

Uso de recursos

Teniendo en cuenta principalmente los costos directos de las distintas intervenciones evaluadas, y considerando aspectos relacionados con la aplicación (cantidad de reactivos que se desperdician por el volumen de pruebas solicitadas), el panel juzgó que, en comparación con el “estándar diagnóstico”, el ELISA posiblemente supondría ahorros moderados, mientras que cualquiera de las otras dos intervenciones (ICT o CMIA) posiblemente entrañaría un aumento moderado de los costos y dificultades de accesibilidad por la complejidad o las necesidades de equipamiento y recursos humanos.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad

El panel juzgó que tanto la implantación del ELISA como de la ICT probablemente tendrían una repercusión positiva sobre la equidad (disminución de la inequidad), ya que ambas intervenciones son más fáciles de aplicar que el “estándar diagnóstico” en contextos donde existe población en desventaja. Por el contrario, el CMIA posiblemente aumente la inequidad, ya que es una intervención de acceso restringido.

Balance entre beneficios y aspectos negativos

El panel otorgó mayor peso a las consecuencias negativas a las que se verá expuesta una menor proporción de los pacientes por haber sido mal diagnosticados (falsos negativos y falsos positivos) que a las posibles ventajas económicas, además de la equidad de la implantación del ELISA o la ICT en reemplazo del “estándar diagnóstico”.

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos (marcos de referencia 1-3).

Consideraciones adicionales

- En contextos donde los recursos sean escasos o el acceso al diagnóstico sea limitado, podría realizarse el ELISA como prueba única. Ante un resultado positivo, deberá confirmarse el diagnóstico con otras pruebas antes de iniciar el tratamiento.
- Los resultados del análisis de la precisión diagnóstica de las técnicas comerciales disponibles (anexo 6) sugiere que posiblemente exista una variabilidad importante entre ellas (especialmente en los ELISA), lo cual se deberá tener en cuenta en el momento de ejecutar este tipo de estrategias.

1

Recomendación

Se sugiere utilizar el “estándar de diagnóstico”, mejor que el ELISA, la ICT o el CMIA como únicas pruebas aisladas, en pacientes con sospecha de infección crónica por *T. cruzi* (recomendación condicional, basada en una certeza moderada-alta sobre la precisión de las distintas técnicas evaluadas).



¿Cuál es el mejor método o estrategia para el rastreo de la enfermedad de Chagas en los estudios poblacionales?

Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel

Intervenciones consideradas

Teniendo en cuenta las tecnologías disponibles, el panel de expertos determinó que las intervenciones a considerar eran: 1) ELISA; 2) ICT; 3) CMIA; y 4) “estándar diagnóstico”, es decir, combinación de dos pruebas serológicas (ELISA, HAI o IFI) y eventualmente una tercera si los resultados son discordantes.

Resumen de los hallazgos

Se encontraron diversos estudios de precisión diagnóstica que evalúan las técnicas consideradas tomando como referencia el “estándar diagnóstico” de dos pruebas serológicas. La certeza sobre la precisión fue moderada en el caso del ELISA y la ICT y alta en el caso del CMIA. Sin embargo, al no haber estudios que evalúen directamente el efecto de las intervenciones diagnósticas sobre desenlaces clínicamente relevantes, dicho efecto se estimó a partir de un modelo en el que se tuvo en cuenta la precisión de las distintas intervenciones, el pronóstico de los pacientes no tratados y el efecto del tratamiento tripanocida. En este sentido, la incertidumbre (baja certeza en la evidencia) relativa a la magnitud del impacto del tratamiento sobre el riesgo de daño orgánico a largo plazo (véase el anexo 9) determinó que se definiese como “baja” la

certeza sobre el efecto de las distintas intervenciones diagnósticas sobre los desenlaces clínicos. El panel recalzó que detectar con precisión a los individuos infectados por *T. cruzi* comporta otros beneficios relevantes, como la reducción del riesgo de transmisión vectorial o vertical, que son difíciles de cuantificar en este escenario.

Beneficios y daños

En comparación con el “estándar diagnóstico”, todas las intervenciones diagnósticas evaluadas se asocian con daños, relacionados fundamentalmente con la clasificación inadecuada de enfermos como sanos (falsos negativos), que quedarían expuestos a los efectos nocivos de la enfermedad al no recibir tratamiento. Con una prevalencia del 26,3% (considerada elevada para habitantes de un área endémica), la tasa de pacientes incorrectamente diagnosticados como sanos sería de 7 (IC 95%: 5-9) de cada 1000 con el ELISA, de 17 (IC 95%: 11-24) de cada 1000 con la ICT y de 2 (IC 95%: 1-7) de cada 1000 con el CMIA. Por su parte, con una prevalencia del 3,1% (la observada en donantes de sangre en la Argentina), la tasa de pacientes incorrectamente diagnosticados como sanos sería de 1 (IC 95%: 1-1) de cada 1000 con el ELISA, de 2 (IC 95%: 1-3) de cada 1000 con la ICT e inferior a 1 (IC 95%: 0-1) de cada 1000 con el CMIA (anexo 4, SOF 1-3). Los resultados que comparan los distintos tests diagnósticos entre sí sugieren, con una certeza entre moderada y alta, que no existen diferencias sustanciales entre ellos en términos de sensibilidad (anexo 4, SOF 4-5).

Uso de recursos

Teniendo en cuenta principalmente los costos directos de las distintas intervenciones evaluadas, y considerando aspectos relacionados con la aplicación (cantidad de reactivos que se desperdician por el volumen de pruebas solicitadas), el panel juzgó que, en comparación con el “estándar diagnóstico”, el ELISA posiblemente supondría ahorros sustanciales, mientras que cualquiera de las otras dos intervenciones (ICT o CMIA) posiblemente entrañaría un aumento moderado de los costos.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad

El panel juzgó que tanto la implantación del ELISA como de la ICT probablemente tendrían una repercusión positiva sobre la equidad (disminución de la inequidad), ya que ambas intervenciones son más fáciles de aplicar que el “estándar diagnóstico” en contextos donde existen desventajas técnicas. Por el contrario, el CMIA posiblemente aumente la inequidad, ya que es una intervención de acceso restringido.

Balance entre beneficios y aspectos negativos

En el contexto de las encuestas seroepidemiológicas, el panel otorgó mayor peso a la facilidad de aplicación (ELISA e ICT) y al menor costo (ELISA) de las intervenciones que a las consecuencias negativas de la clasificación incorrecta de una proporción menor de los pacientes rastreados.

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos (marcos de referencia 1-3).

2

Recomendación

Se recomienda usar la prueba de ELISA o la ICT en los estudios poblacionales sobre la prevalencia de la enfermedad de Chagas (recomendación fuerte, basada en una certeza moderada-alta sobre la precisión de las distintas intervenciones evaluadas).

La recomendación fuerte se sustenta en que existe una alta certeza de que tanto el ELISA como la ICT, como pruebas únicas, son más fáciles de llevar a la práctica en este escenario.

¿Cuál es el mejor método o estrategia para el tamizaje de la enfermedad de Chagas en los servicios de hemoterapia?



Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel

Intervenciones consideradas

Teniendo en cuenta las tecnologías disponibles, el panel de expertos determinó que las intervenciones a considerar eran: 1) ELISA; 2) ICT; 3) CMIA; y 4) “estándar diagnóstico”, es decir, la combinación de dos pruebas serológicas (ELISA, HAI, IFI) y eventualmente una tercera si los resultados son discordantes.

Resumen de los hallazgos

Se identificaron diversos estudios de precisión diagnóstica que evalúan las intervenciones consideradas tomando como referencia el “estándar diagnóstico” de dos pruebas serológicas. La certeza sobre la precisión fue moderada en el caso del ELISA y la ICT y alta en el caso del CMIA. En este escenario, en el que el desenlace más relevante es evitar la transmisión transfusional, la certeza sobre la precisión de los métodos complementarios se consideró como un desenlace sustituto adecuado.

Beneficios y daños

En comparación con el “estándar diagnóstico”, todas las intervenciones evaluadas se asocian con daños, relacionados fundamentalmente con la clasificación inadecuada de enfermos como sanos (falsos negativos), lo

cual se traduciría en una mayor probabilidad de transmisión transfusional de la enfermedad. Con una prevalencia del 3,1% (prevalencia poblacional estimada entre los donantes de sangre en la Argentina), la tasa de pacientes incorrectamente diagnosticados como sanos sería de 1 (IC 95%: 1-1) de cada 1000 con el ELISA, de 2 (IC 95%: 1-3) de cada 1000 con la ICT e inferior a 1 (IC 95%: 0-1) de cada 1000 con el CMIA (SOF 1-3). Los resultados que comparan los distintos tests diagnósticos entre sí sugieren, con una certeza entre moderada y alta, que no existen diferencias sustanciales entre ellos en términos de sensibilidad (SOF 4, 5). El panel recalcó que existe una variabilidad importante en la precisión de los distintos kits comerciales de ELISA (anexo 6), pero los servicios de hemoterapia frecuentemente tienen la capacidad de adquirir kits altamente sensibles y forman parte de redes de control de la calidad diagnóstica.

Uso de recursos

Teniendo en cuenta principalmente los costos directos de las distintas intervenciones evaluadas, y considerando aspectos relacionados con la aplicación (cantidad de reactivos que se desperdician por el volumen de pruebas solicitadas), el panel juzgó que, en comparación con el “estándar diagnóstico”, el ELISA y el CMIA posiblemente supondrían ahorros sustanciales, mientras que la ICT posiblemente entrañaría un aumento moderado de los costos.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad

En este escenario, donde las intervenciones evaluadas se aplicarían en servicios de hemoterapia, el panel consideró que no hay factores relevantes en relación con cuestiones sobre aplicabilidad o equidad.

Balance entre beneficios y aspectos negativos:

El panel le otorgó mucho valor a evitar la transmisión transfusional de la enfermedad, por lo que consideró que podrían implantarse el CMIA, el estándar de diagnóstico y el ELISA (este último solo en los casos en los que se aseguren kits de alta sensibilidad). Además, en este escenario, en el que la carga de estudios a realizar es muy elevada, consideraron muy relevantes las ventajas de realizar una sola prueba (ELISA o CMIA) en lo que concierne al ahorro de recursos.

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos (marcos de referencia 1-3).

3

Recomendación

Se recomienda usar ELISA (kits altamente sensibles) o CMIA para el tamizaje de la infección crónica por *T. cruzi* en los servicios de hemoterapia (recomendación fuerte, basada en una certeza alta-moderada sobre los efectos de la intervención).

¿Cuál es la mejor estrategia diagnóstica en los pacientes con sospecha de infección aguda por *T. cruzi* por vía congénita u otras vías?



Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel

Intervenciones consideradas

Teniendo en cuenta las tecnologías disponibles, el panel de expertos determinó que las intervenciones a considerar eran: 1) exámenes parasitológicos directos (microhematocrito y observación directa); 2) hemocultivos; y 3) “estándar diagnóstico”, es decir, en caso de sospecha de infección congénita, seguimiento serológico (ELISA, HAI, IFI) a partir de los 8 meses; en caso de sospecha de infección aguda por otras vías, seroconversión.

Resumen de los hallazgos

Se identificaron diversos estudios de precisión diagnóstica que evalúan las intervenciones consideradas tomando como referencia el “estándar diagnóstico” de seguimiento serológico. La certeza sobre la precisión fue baja en la comparación entre la observación directa y el “estándar diagnóstico” y moderada entre el microhematocrito o los hemocultivos y el “estándar diagnóstico”. A pesar de la incertidumbre (baja certeza en la evidencia) relativa a la magnitud del impacto del tratamiento sobre el riesgo de daño orgánico a largo plazo (véase el anexo 9), se consideró la información existente sobre la precisión de las pruebas en este escenario (certeza moderada de que las pruebas disponibles son muy poco sensibles) como un desenlace sustituto adecuado.

Beneficios y daños

En comparación con el “estándar diagnóstico”, todas las intervenciones evaluadas se asocian con daños, relacionados fundamentalmente con la clasificación inadecuada de enfermos como sanos (falsos negativos), que se traduciría en una mayor probabilidad de daño orgánico a largo plazo como consecuencia de un diagnóstico incorrecto. Con una prevalencia del 4,7% (transmisión congénita resultante de combinar varios estudios en metanálisis), la tasa de pacientes incorrectamente diagnosticados como sanos sería de entre 8 y 34 por cada 1000 con la prueba del microhematocrito, de 9 (IC 95%: 3-23) de cada 1000 con la observación directa y de 21 (IC 95%: 13-30) de cada 1000 con los hemocultivos (anexo 4, SOF 6-8).

Uso de recursos

Considerando que las pruebas parasitológicas directas son de bajo costo y accesibles, el panel juzgó que su aplicación en reemplazo del “estándar diagnóstico” supondría ahorros por la reducción de los costos directos. Sin embargo, las consecuencias negativas de diagnosticar incorrectamente a enfermos como sanos podrían conllevar costos indirectos de magnitud importante, lo que llevó a la conclusión de que el impacto de las intervenciones sobre los costos es difícil de estimar.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad

El panel juzgó que la aplicación de tests diagnósticos sencillos (microhematocrito y observación directa) y accesibles en sustitución de otras pruebas más complejas (seguimiento serológico o hemocultivos) posiblemente reduciría la inequidad.

Balance entre beneficios y aspectos negativos

El panel otorgó mayor peso a las consecuencias negativas a las que se vería expuesta una proporción significativa de los pacientes por haber sido mal diagnosticados (falsos negativos) que a las posibles ventajas económicas, así como a la equidad resultante de utilizar exámenes parasitológicos directos como una prueba única aislada, en vez de la combinación de estas técnicas con el “estándar diagnóstico”.

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos (marco de referencia 4).

Consideraciones adicionales

- Algunos estudios sugieren que, en pacientes asintomáticos con sospecha de transmisión congénita (hijo de madre portadora de *T. cruzi*), el pico de parasitemia podría darse a los 20-30 días del nacimiento, por lo que la aplicación seriada de las pruebas parasitológicas podría mejorar la detección de infectados.
- Teniendo en cuenta la baja sensibilidad de las pruebas parasitológicas directas, en pacientes con sospecha de infección aguda no congénita, la aplicación de pruebas parasitológicas seriadas podría aumentar la detección de infectados.
- La recomendación es válida para pacientes inmunodeprimidos con sospecha de reactivación.

4

Recomendación

Se recomienda realizar pruebas parasitológicas directas (microhematocrito y observación directa) y un eventual seguimiento serológico posterior (infección aguda por transmisión congénita, a partir de los 8 meses de vida; en otras vías, búsqueda de seroconversión) en pacientes con sospecha de infección aguda por *T. cruzi* (recomendación fuerte, basada en una certeza moderada sobre los efectos de la intervención).

En adultos con infección crónica por *T. cruzi* y sin daño orgánico específico, ¿debe indicarse tratamiento tripanocida?

Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel

Resumen de los hallazgos

Se encontraron diversos estudios observacionales que describen el impacto del tratamiento tripanocida en desenlaces clínicamente relevantes, como la muerte o el desarrollo de cardiopatía. Un solo estudio aleatorizado describe la eficacia de la intervención en esta subpoblación y presenta, como único desenlace, la negativización de la parasitemia a corto plazo. Además, hay estudios aleatorizados que evalúan la negativización de la parasitemia en adultos con daño orgánico específico y la negativización de la serología en pacientes pediátricos. En relación con los aspectos negativos de la intervención, se incluyeron cuatro estudios aleatorizados que versan sobre la interrupción del tratamiento por efectos adversos en pacientes con enfermedad de Chagas en general.

La certeza global en el cuerpo de la evidencia fue juzgada como baja (muy baja respecto a la mortalidad; baja respecto al desarrollo de cardiopatía y la negativización serológica; moderada respecto a la negativización de la parasitemia; y alta respecto a la interrupción por efectos adversos) por el riesgo de sesgo (estudios observacionales), imprecisión e inconsistencia.

Beneficios y daños

El cuerpo de evidencia analizado muestra que el tratamiento tripanocida podría reducir el riesgo de desarrollo de cardiopatía a largo plazo (OR, 0,38; IC 95%: 0,18-0,78). No es posible determinar el impacto sobre la mortalidad, ya que la certeza en la evidencia sobre este desenlace resultó muy baja. La intervención probablemente aumenta de forma sustancial la probabilidad de negativizar la parasitemia a corto plazo (RR, 1,44; IC 95%: 1,21-1,72) y posiblemente la serología a largo plazo (OR, 3,32; IC 95%: 1,4-7,8). El tratamiento se asocia con un aumento del riesgo de efectos adversos que llevan a interrumpirlo (RR, 5,71; IC 95%: 2,46-13,29), cuya incidencia es, por término medio, del 3,33% en la rama control y del 16,20% en la rama de intervención. Solo una minoría de los efectos adversos relacionados con la intervención se catalogan como serios (anexo 4, SOF 9). El panel consideró que la gran mayoría de los pacientes bien informados posiblemente valorarían más los beneficios potenciales de la intervención que los aspectos negativos; dentro de estos últimos, se tuvieron en cuenta los efectos adversos y el estigma de asumirse enfermo al aceptar el tratamiento.

Uso de recursos

El panel presupuso que los costos directos del tratamiento no son de gran magnitud. Teniendo en cuenta los ahorros potenciales por menor desarrollo de daño orgánico específico, el panel juzgó que la intervención probablemente se asocie con ahorros moderados.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad

El panel coincidió en que existe una población en desventaja (socioeconómica y geográfica) que tiene mayor probabilidad de beneficiarse si recibe tratamiento tripanocida (la probabilidad de sufrir daño orgánico específico parece ser mayor en esta subpoblación). Sin embargo, este grupo de pacientes tiene menor probabilidad de acceder al tratamiento.

Balance entre beneficios y aspectos negativos

El panel otorgó mayor peso a la reducción de la carga parasitaria y a la posibilidad de beneficios sustanciales sobre desenlaces clínicamente relevantes (daño orgánico específico) que a los aspectos negativos de la intervención (efectos adversos severos o serios, que son excepcionales, y estigmatización).

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos (marco de referencia 5).

Consideraciones adicionales

- Algunos pacientes y médicos podrían conceder más peso a los aspectos negativos de la intervención (efectos adversos, estigmatización) que a los posibles beneficios y optar por no seguir el tratamiento. Sugerimos entablar un proceso de toma de decisiones compartidas, informando al paciente de los beneficios y perjuicios potenciales de la intervención.
- En pacientes inmunodeprimidos (coinfección por VIH, trasplantados, tratamientos inmunosupresores), los beneficios potenciales podrían ser considerablemente mayores: evitar las reagudizaciones (tasa de reactivación media observada del 27,86%; anexo 7) y sus consecuencias. Esto debería plantearse en el momento de tomar la decisión.
- Debe asegurarse la provisión de medicamentos y el acceso a los servicios de atención médica, especialmente en aquellas poblaciones en desventaja de acceso.
- Los pacientes deben ser seguidos periódicamente, de forma regular y sostenida.

5

Recomendación

Se sugiere indicar tratamiento tripanocida en pacientes adultos con infección crónica por *T. cruzi* sin daño orgánico específico (recomendación condicional, basada en una certeza baja sobre los efectos de la intervención).

En niños con infección crónica por *T. cruzi*, ¿debe indicarse tratamiento tripanocida?

Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel

Resumen de los hallazgos

Se encontraron dos estudios aleatorizados que describen el impacto del tratamiento tripanocida sobre distintos desenlaces. Solo uno de ellos evalúa el desarrollo de cardiopatía (como alteraciones electrocardiográficas), pero no se comunican eventos en ninguna de las dos ramas. Los otros desenlaces de eficacia son la negativización de la serología y la negativización de la parasitemia.

A pesar de que la certeza en la evidencia sobre la negativización parasitémica y serológica y los efectos adversos fue juzgada como moderada, la certeza global en el cuerpo de la evidencia fue juzgada como baja por imprecisión e información indirecta, ya que no se encontró información sobre el impacto directo de la intervención en los desenlaces clínicamente relevantes (muerte o desarrollo de daño orgánico específico). La certeza sobre la validez de los desenlaces de eficacia evaluados (negativización de la parasitemia y la serología) como sustitutos de los clínicamente relevantes (desarrollo de cardiopatía o mortalidad) es baja, debido a la ausencia de evidencia confiable sobre la asociación entre ambos y la eventual magnitud de dicha asociación (anexo 9).

Beneficios y daños

El cuerpo de evidencia analizado muestra que el tratamiento tripanocida probablemente aumenta en forma sustancial la probabilidad de negativizar la serología (RR, 2,41; IC 95%: 1,16-5,02) y la parasitemia (RR, 1,69; IC 95%: 1,33-2,16). Esto podría derivar en beneficios significativos en términos de reducción del daño orgánico específico. No se observó un aumento en el riesgo de efectos adversos (RR, 0,55; IC 95%: 0,22-1,41) (anexo 4, SOF 10). El panel consideró que la gran mayoría de los pacientes bien informados posiblemente valorarían más los beneficios potenciales de la intervención que los aspectos negativos; dentro de estos últimos se tuvieron en cuenta los efectos adversos (aparentemente menos frecuentes que en los adultos) y el estigma de asumirse enfermo al aceptar el tratamiento.

Uso de recursos

El panel presupuso que los costos directos del tratamiento no son de gran magnitud. Teniendo en cuenta los ahorros potenciales por menor desarrollo de daño orgánico específico, el panel juzgó que la intervención probablemente se asocie con ahorros moderados.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad

El panel coincidió en que existe una población en desventaja (socioeconómica, geográfica) que tiene mayor probabilidad de beneficiarse si recibe tratamiento tripanocida (la probabilidad de sufrir daño orgánico específico parece ser mayor en esta subpoblación). Sin embargo, este grupo de pacientes tiene menor probabilidad de acceder al tratamiento.

Balance entre beneficios y aspectos negativos

El panel otorgó mayor peso a la reducción de la carga parasitaria y a la posibilidad de obtener beneficios sustanciales sobre los desenlaces clínicamente relevantes (daño orgánico específico) que a los aspectos negativos de la intervención (efectos adversos, estigmatización). A pesar de las mencionadas limitaciones en el cuerpo de la evidencia, el panel decidió emitir una recomendación fuerte, entendiendo que esta no se ajusta en forma estricta a la metodología aplicada para la elaboración de la guía (metodología GRADE). Los fundamentos de esta decisión se explican a continuación:

- El marcado impacto sobre los desenlaces sustitutos (negativización de la serología y de la parasitemia) sugiere que probablemente existan beneficios clínicos a largo plazo aun en ausencia de pruebas directas (no existen estudios con seguimiento a largo plazo).
- La intervención probablemente no se asocie con efectos adversos significativos.
- La enfermedad de Chagas es endémica en gran parte del territorio latinoamericano y afecta severamente a una gran proporción de la población, especialmente a las personas en situación de desventaja socioeconómica y geográfica. En este contexto, aun en ausencia de pruebas certeras sobre los beneficios del tratamiento, se han adoptado y se están adoptando medidas poblacionales con el objetivo de mejorar la situación (p. ej., programas de detección y tratamiento de la enfermedad de Chagas en el campo). El panel considera que una recomendación condicional podría interpretarse de forma que atente contra el adecuado desarrollo y continuidad de estas medidas.
- Existe consenso entre los expertos en que la negativización serológica significa adecuada respuesta terapéutica.

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos (marco de referencia 6).

Consideraciones adicionales

- Debe asegurarse la provisión de medicamentos y el acceso a los servicios de atención médica, especialmente en las poblaciones en desventaja de acceso.
- Los pacientes deben ser seguidos periódicamente, de forma regular y sostenida.

6

Recomendación

Se recomienda indicar tratamiento tripanocida en niños con infección crónica por *T. cruzi* (recomendación fuerte, basada en una certeza moderada sobre los efectos parasiticidas —negativización de anticuerpos— y certeza baja sobre los efectos de la intervención en los desenlaces clínicos). La recomendación fuerte se sustenta fundamentalmente en el acuerdo alcanzado entre los expertos de que la negativización serológica equivale a una respuesta terapéutica.

En niñas y mujeres en edad fértil con infección crónica por *T. cruzi*, ¿debe indicarse tratamiento tripanocida para prevenir la transmisión vertical?



Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel

Resumen de los hallazgos

A pesar de que la población de niñas y mujeres en edad fértil pertenece a las subpoblaciones evaluadas en otras preguntas de la presente guía (adultos con y sin daño orgánico específico o niños), el panel consideró que, en este escenario, se agrega el posible beneficio sobre la transmisión vertical. Por lo tanto, para responder a esta pregunta, el panel se centró en dicho desenlace y en los posibles efectos adversos sobre la madre y el recién nacido. Se encontraron cuatro estudios observacionales comparativos, que describen el impacto del tratamiento tripanocida sobre la probabilidad de transmisión vertical de la enfermedad de Chagas. Además, hay un estudio que evalúa la tasa de transmisión vertical en 15 mujeres con enfermedad de Chagas crónica que habían sido tratadas con benznidazol o nifurtimox (26). En relación con los aspectos negativos de la intervención, se incluyeron seis estudios aleatorizados que describen la retirada del tratamiento por efectos adversos en pacientes con enfermedad de Chagas en general y cuatro estudios observacionales que comunican efectos adversos fetales.

La certeza global en el cuerpo de la evidencia fue juzgada como moderada, a pesar de provenir de estudios observacionales, ya que se observó un efecto de gran magnitud.

Beneficios y daños

El cuerpo de evidencia analizado revela que el tratamiento tripanocida probablemente disminuye en forma contundente la probabilidad de transmisión vertical (OR, 0,07; IC 95%: 0,02-0,3). El tratamiento se asoció con un aumento del riesgo de los efectos adversos que comportan la retirada del medicamento, pero no se observaron efectos adversos fetales ni neonatales (anexo 4, SOF 11). El panel consideró que todas o casi todas las mujeres y niñas bien informadas valorarían más los beneficios potenciales de la intervención que los aspectos negativos.

Uso de recursos

El panel presupuso que los costos directos del tratamiento no son de gran magnitud. Teniendo en cuenta los ahorros potenciales por la menor tasa de transmisión congénita, el panel juzgó que la intervención probablemente se asocie con ahorros moderados.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad

El panel coincidió en que existe una población en desventaja (socioeconómica, geográfica) que tiene mayor probabilidad de beneficiarse si recibe tratamiento tripanocida (la probabilidad de sufrir daño orgánico específico parece ser mayor en esta subpoblación). Sin embargo, este grupo de pacientes tiene menor probabilidad de acceder al tratamiento.

Balance entre beneficios y aspectos negativos

El panel otorgó mayor peso a la posibilidad de reducir en forma significativa la probabilidad de transmisión vertical que a los aspectos negativos de la intervención (efectos adversos).

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos (marco de referencia 7).

Consideraciones adicionales

Debe asegurarse la provisión de medicamentos y el acceso a los servicios de atención médica, especialmente en las poblaciones en desventaja de acceso.

- Se administra tratamiento exclusivamente a mujeres en edad fértil, fuera del embarazo, debiéndose descartar la gestación antes de iniciar el tratamiento tripanocida.
- Las niñas y mujeres deben ser seguidas periódicamente de forma regular y sostenida.
- Se debe incluir la enfermedad de Chagas entre los trastornos de transmisión vertical que deben ser rastreados en mujeres en edad fértil.

7

Recomendación

Se recomienda indicar tratamiento tripanocida en niñas y mujeres en edad fértil con infección crónica por *T. cruzi* (recomendación fuerte, basada en la certeza moderada sobre los efectos de la intervención).

En adultos con infección crónica por *T. cruzi* y daño orgánico específico, ¿debe indicarse tratamiento tripanocida?

Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel

Resumen de los hallazgos

Se encontró un estudio aleatorizado que describe el impacto del tratamiento tripanocida sobre los desenlaces clínicamente relevantes (muerte o desarrollo de cardiopatía) y la negativización de la parasitemia. En relación con los aspectos negativos de la intervención, se incluyeron cuatro estudios aleatorizados que describen la retirada del tratamiento por los efectos adversos en pacientes con enfermedad de Chagas en general.

La certeza global en el cuerpo de la evidencia fue juzgada como moderada por imprecisión (moderada respecto a muerte y progresión de la cardiopatía; alta respecto a la negativización de la parasitemia y la retirada por efectos adversos).

Beneficios y daños

El cuerpo de evidencia analizado muestra que el tratamiento tripanocida probablemente no tenga un impacto significativo sobre la muerte (OR, 0,94; IC 95%: 0,78-1,14) ni la progresión de la cardiopatía (OR, 0,88; IC 95%: 0,67-1,15) y probablemente aumente la negativización de la parasitemia evaluada mediante PCR (RR, 1,98; IC 95%: 1,75-2,24). El tratamiento se asocia con un aumento del riesgo de efectos adversos

que comportan la retirada (RR, 5,71; IC 95%: 2,46-13,29), cuya incidencia fue, por término medio, del 3,33% en la rama control y del 16,20% en la rama de intervención. Solo una minoría de los efectos adversos relacionados con la intervención fueron catalogados como serios (anexo 4, SOF 12). El panel consideró probable que exista una variabilidad importante en la valoración que hacen los pacientes de los efectos de la intervención: algunos podrían conceder mayor peso a la posibilidad, por pequeña que sea, de obtener beneficios, mientras que la mayoría posiblemente preferiría no exponerse a los efectos adversos de la intervención.

Uso de recursos

En ausencia de beneficios contundentes sobre los desenlaces clínicamente relevantes, el panel estimó que la indicación de tratamiento en este subgrupo de pacientes posiblemente derivaría en un aumento moderado en los costos.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad

El panel consideró que los recursos utilizados para tratar a los pacientes con daño orgánico específico podrían ser destinados a otras poblaciones con mayor probabilidad de obtener beneficios.

Balance entre beneficios y aspectos negativos

El panel otorgó mayor peso a los aspectos negativos de la intervención (efectos adversos, aumento de los costos, aumento de la inequidad) que a los posibles beneficios marginales en la progresión de la cardiopatía y la mortalidad. El panel definió la fuerza de la recomendación como condicional, considerando el balance cercano entre beneficios y perjuicios, y la posible variabilidad en valores y preferencias.

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos (marco de referencia 8).

Consideraciones adicionales

- Algunos pacientes y médicos podrían otorgar más peso a los posibles beneficios (por pequeños que sean) y optar por seguir el tratamiento. Sugerimos entablar un proceso de toma de decisiones compartidas, informando al paciente de los beneficios y perjuicios potenciales de la intervención.
- En pacientes inmunodeprimidos (coinfección por VIH, trasplantados, tratamientos inmunosupresores), los beneficios potenciales podrían ser considerablemente mayores (evitar las reagudizaciones [tasa de reactivación media observada del 27,86%, anexo 7] y sus consecuencias), lo cual debería plantearse en el momento de tomar la decisión.
- Debe asegurarse la provisión de medicamentos y el acceso a los servicios de atención médica, especialmente en las poblaciones en desventaja de acceso.
- Los pacientes deben ser seguidos periódicamente de forma regular y sostenida.
- Se asume un enfoque terapéutico integral en el que estos pacientes recibirán un soporte terapéutico adecuado de la cardiopatía.

8

Recomendación

Se sugiere no indicar tratamiento tripanocida en pacientes adultos con infección crónica por *T. cruzi* y daño orgánico específico (recomendación condicional, basada en certeza moderada sobre los efectos de la intervención).

En pacientes con infección por *T. cruzi* aguda/congénita, ¿debe indicarse tratamiento tripanocida?

Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel

Resumen de los hallazgos

El tratamiento de la infección aguda por *T. cruzi* con los fármacos disponibles en la actualidad se realiza desde las décadas de 1960 y 1970. Durante las primeras etapas, se observaron beneficios contundentes en términos de mejoría sintomática (observación de los expertos) y negativización de la serología (un estudio publicado en 1969 en el que se comparó la evolución serológica de 151 pacientes con infección aguda por *T. cruzi* tratados con benznidazol o placebo), lo que transformó a los antiparasitarios en el estándar terapéutico en este escenario. Por esta razón, el cuerpo de la evidencia disponible se compone solo de escasos estudios comparativos que informan de beneficios contundentes en desenlaces relativos a la carga parasitaria. Además, hay varias observaciones de una única rama que describen una incidencia de negativización parasitémica y serológica muy elevada en comparación con la que cabría prever en pacientes no tratados oportunamente (cerca al 0%).

La certeza global en el cuerpo de la evidencia fue juzgada como moderada respecto a la negativización de la serología por riesgo de sesgo (estudios observacionales o ensayos clínicos con problemas metodológicos severos) y por la gran magnitud del efecto observado. Sin embargo, la certeza en

el cuerpo global de la evidencia resultó muy baja, ya que no hallamos estudios comparativos (tripanocidas en comparación con un control) que describan el efecto de la intervención sobre desenlaces clínicos. La certeza sobre la validez de los desenlaces evaluados (negativización de la parasitemia y la serología) como sustitutos de los clínicamente relevantes (desarrollo de cardiopatía o mortalidad) es baja, debido a la ausencia de evidencia confiable sobre la asociación entre ambos y la eventual magnitud de dicha asociación (anexo 9).

Beneficios y daños

El cuerpo de evidencia analizado revela que el tratamiento tripanocida probablemente aumente en forma sustancial la probabilidad de negativizar la parasitemia (tasa de negativización de entre 74,7% y 89,6%) y la serología (RR, 25,5; IC 95%: 2,7-37; tasa de negativización de la serología, 50,3%-60%). Estos efectos podrían derivar en beneficios significativos en términos de reducción en el desarrollo del daño orgánico específico (anexo 4, SOF 13). Además, el panel consideró que el tratamiento en este escenario probablemente tenga un impacto positivo sobre el control sintomático, aunque este desenlace no se evalúa adecuadamente en los estudios reseñados. Los efectos adversos serios resultaron excepcionales (véase el anexo 8). El panel coincidió en que el escenario de infección aguda por Chagas es potencialmente catastrófico, ya que se asocia con una mortalidad elevada, cercana al 5% (27), y porque casi el 100% de los pacientes no tratados evoluciona a la fase crónica. De esta forma, el panel juzgó los beneficios potenciales del

tratamiento como de gran magnitud. El panel consideró que la gran mayoría de los pacientes bien informados posiblemente valorarían más los beneficios potenciales de la intervención que los aspectos negativos.

Uso de recursos

El panel presupuso que los costos directos del tratamiento no son de gran magnitud. Teniendo en cuenta los ahorros potenciales por menor desarrollo de daño orgánico específico, el panel juzgó que la intervención probablemente se asocie con ahorros grandes.

Aplicabilidad e impacto sobre la equidad

El panel coincidió en que existe una población en desventaja (socioeconómica, geográfica) que tiene mayor probabilidad de beneficiarse si recibe tratamiento tripanocida (la probabilidad de sufrir daño orgánico específico parece ser mayor en esta subpoblación). Sin embargo, este grupo de pacientes tiene menor probabilidad de acceder al tratamiento.

Balance entre beneficios y aspectos negativos

El panel interpretó los resultados observados sobre negativización de la parasitemia y la serología como marcadores sustitutos de potenciales beneficios sobre desenlaces clínicamente relevantes (muerte, infección crónica, daño orgánico específico) en el contexto de una situación clínica potencialmente catastrófica. De esta forma, otorgó mayor peso a la posibilidad de alcanzar dichos beneficios que a los aspectos negativos de la intervención (efectos adversos, estigmatización).

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos (marco de referencia 9).

Consideraciones adicionales

- Debe asegurarse la provisión de medicamentos y el acceso a los servicios de atención médica, especialmente en las poblaciones en desventaja de acceso.
- Los pacientes deben ser seguidos periódicamente, de forma regular y sostenida.

9

Recomendación

Se recomienda indicar tratamiento tripanocida en pacientes con infección aguda/congénita por *T. cruzi* (recomendación fuerte, basada en la certeza moderada sobre los efectos parasiticidas de la intervención — negativización de anticuerpos— y en la certeza muy baja sobre el efecto en los desenlaces clínicos). La recomendación fuerte se sustenta en la posibilidad de obtener beneficios en el contexto de una situación clínica catastrófica.



¿Cuál es la mejor opción para los pacientes que iniciarán tratamiento tripanocida?

Resumen de la evidencia y los juicios emitidos por el panel

Intervenciones consideradas

Teniendo en cuenta los fármacos disponibles y la experiencia de los miembros del panel con estos fármacos, las alternativas consideradas fueron: 1) benznidazol; 2) nifurtimox.

Resumen de los hallazgos

En el contexto de la infección aguda por *T. cruzi*, no encontramos estudios aleatorizados que comparen directamente las dos intervenciones.

La certeza global en el cuerpo de la evidencia fue juzgada como muy baja, ya que la información proviene de estudios observacionales que no se ajustaron por las variables de confusión.

En el contexto de la infección crónica por *T. cruzi*, encontramos un estudio controlado y varias observaciones en las que se incluyeron ramas de tratamiento con benznidazol y nifurtimox.

La certeza global en la evidencia fue juzgada como baja o muy baja por el riesgo de sesgo y la imprecisión, ya que la mayor parte de la información proviene de estudios observacionales.

Beneficios y daños

El cuerpo de evidencia analizado muestra que, tanto el benznidazol como el nifurtimox han sido utilizados en varias investigaciones que sustentan las recomendaciones en respuesta a las preguntas 5 a 9. Sin embargo, la certeza en el cuerpo de la evidencia respecto a la comparación entre ambos fármacos es muy baja, por lo que existe incertidumbre sobre las diferencias en la eficacia relativa (anexo 4, SOF 14, 15). Por lo que atañe a

los efectos adversos, a tenor de la evidencia encontrada (anexo 8) y de su experiencia, el panel juzgó que no existen diferencias sustanciales entre ambos fármacos. Sin embargo, se remarcó que cada uno tiene un perfil diferente de efectos secundarios: el nifurtimox se asocia a pérdida de peso y efectos adversos psiquiátricos, mientras que el benznidazol se asocia a reacciones cutáneas y neurológicas.

Uso de recursos

Ambas farmacoterapias tienen un costo directo similar.

Balance entre beneficios y aspectos negativos

El panel basó la recomendación en la incertidumbre existente en relación con las diferencias en eficacia de las intervenciones evaluadas.

En el anexo 5 se detallan los juicios emitidos por el panel de expertos (marco de referencia 10).

Consideraciones adicionales

- Existen estudios en marcha que arrojarán nuevos datos farmacocinéticos para definir el régimen más adecuado en tiempo y dosis.

Actualización de la guía

Las recomendaciones de esta guía deben actualizarse en los próximos cuatro años o previamente en caso de disponer de nuevas evidencias que modifiquen las recomendaciones aquí anotadas.

10

Recomendación

Se sugiere indicar benznidazol o nifurtimox, en forma indistinta, en pacientes con enfermedad de Chagas (infección aguda o crónica) que seguirán tratamiento tripanocida (recomendación condicional, basada en una certeza muy baja sobre la diferencia en los efectos de las farmacoterapias evaluadas).

IV. Plan de implementación

Actores responsables de la implementación de las recomendaciones de la guía de práctica clínica

1. Reconocimiento y empleo de la guía por las Direcciones del Sistema Nacional de Salud (SNS) de cada país.
2. Diseminación de la guía a los niveles directivo-técnicos de las instituciones del SNS.
3. Disponibilidad del material en jefaturas del primer nivel de atención y en los puntos focales del tema de los niveles restantes.
4. Diseminación de la guía con apoyo de Directivas, en las instituciones de enseñanza y capacitación en salud.

Barreras de implementación

- Recurso humano
- Conocimiento de la guía
- Falta de insumos
- Acceso

Estrategias de implementación

- Capacitación
- Desarrollo de materiales
- Recordatorios digitales en las historias clínicas
- Políticas de apoyo
- Sistemas electrónicos de apoyo a la toma de decisiones
- Auditoría y retroalimentación
- Difusión clásica
- Apoyo administrativo

Bibliografía

1. Dias JCP. Epidemiology of Chagas disease. En: Wendel S, Brener Z, Camargo ME, Rassi A (eds.). Chagas' disease (American trypanosomiasis): *its impact on transfusion and clinical medicine*. Sociedad Brasileña de Hematología y Hemoterapia: 1992; pp. 49-80.
2. Organización Mundial de la Salud. Chagas Disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Trypanosoma cruzi* infection, transmission and disease. Weekly epidemiological record 2015; 90 (6): 33-43.
3. Lee B, Bacon K, Bottazzi ME, Hotez P. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *The Lancet Infectious Diseases* 2013; 13 (4): 342-348.
4. Organización Panamericana de la Salud. *Enfermedades infecciosas desatendidas en las Américas: Historias de éxito e innovación para llegar a los más necesitados*. OPS: Washington DC, 2016; 164 pp.
5. Organización Mundial de la Salud. *WHO handbook for guideline development*. 2nd ed. OMS: Ginebra, 2014. Disponible en: http://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf?ua=1.
6. Salvatella R. Una visión de la enfermedad de Chagas desde su propia historia. En: Organización Panamericana de la Salud y Fundación Mundo Sano. *La enfermedad de Chagas, a la puerta de los 100 años del conocimiento de una endemia americana ancestral*. OPS y FMS: Buenos Aires, 2006; pp. 19-22.
7. Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR). *Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas*. 17 a 20 de abril de 2005. Buenos Aires, Argentina. TDR: Ginebra, 2007; 96 pp.
8. Pinto Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop* 1989; 22 (3): 147-156.
9. Salvatella R, Irabedra P, Sánchez D, Castellanos LG, Espinal M. South-south cooperation for Chagas Disease. *The Lancet* 2013; 382 (9890): 395-396.
10. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades tropicales desatendidas. Resolución WHA 66.12, 2013.
11. Organización Panamericana de la Salud. Eliminación de las enfermedades desatendidas y otras infecciones relacionadas con la pobreza. Resolución CD49.R19, 2009.
12. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia y plan de acción para la prevención, el control y la atención de la enfermedad de Chagas. Resolución CD50.R17, 2010.

13. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción para la eliminación de las enfermedades infecciosas desatendidas y las medidas posteriores a la eliminación 2016-2022. 158ª Sesión del Comité Ejecutivo, CE158/19, Washington DC, 2016.
14. Organización Panamericana de la Salud. *Suministro de sangre para transfusiones en los países de Latinoamérica y el Caribe* 2012 y 2013. OPS: Washington DC, 2015.
15. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción para la eliminación de las enfermedades infecciosas desatendidas y las medidas posteriores a la eliminación 2016-2022. CD55.R9. OPS: Washington DC, 2016.
16. Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDI): *What is Chagas disease?* <https://www.dndi.org/diseases-projects/chagas> (consultado el 8 de junio del 2016).
17. Organización Panamericana de la Salud. *Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas.* OPS: Washington DC, 2018. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/49145>
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (4): 395-400.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE Guidelines: 12. Preparing Summary of Findings Tables-Binary Outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 66 (2): 158-172. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>
20. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, Johnston BC, et al. GRADE Guidelines: 13. Preparing Summary of Findings Tables and Evidence Profiles-Continuous Outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 66 (2): 173-183. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.08.001>
21. Doebler P, Holling H. *Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy with mada*. Universidad de Münster. Disponible en: <https://cran.r-project.org/web/packages/mada/vignettes/mada.pdf>
22. Schünemann Holger, Brožek J, Guyatt G, Oxman A (eds.). *Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach*. Actualizado en octubre de 2013. <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>
23. Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, et al. The GRADE Working Group Clarifies the Construct of Certainty of Evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 2017; 87: 4-13.

24. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, Nasser M, et al. GRADE Guidelines: 14. Going from Evidence to Recommendations: The Significance and Presentation of Recommendations. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 66 (7): 719-725. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.03.013>
25. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, Rind D, et al. GRADE Guidelines: 15. Going from Evidence to Recommendation-Determinants of a Recommendation's Direction and Strength. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 66 (7): 726-735. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.02.003>
26. Moscatelli G, Moroni S, García-Bournissen F, Ballering G, Bisio M, Freilij H, Altchek J. Prevention of Congenital Chagas through Treatment of Girls and Women of Childbearing Age. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 2015; 110 (4): 507-509.
27. Caryn B, Martin DL, Gilman RH. Acute and Congenital Chagas Disease. *Advances in Parasitology* 2011; 75: 19-47.



KIT CHAGAS

Foto: OPS / OMS

ANEXOS

Anexo 1

Grupo desarrollador

Para la elaboración de la guía de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas basada en la evidencia, se conformó un equipo multidisciplinario que busca apoyar el desarrollo de las recomendaciones siguiendo los más altos estándares metodológicos.

Equipo temático

- Dr. Roberto Chuit, Director del Instituto de Epidemiología de la Academia Nacional de Medicina, (Buenos Aires, Argentina).
- Dr. Alejandro Luquetti, jefe del Laboratorio de Investigación en Enfermedad de Chagas, Hospital das Clínicas, Universidad Federal de Goiás (Goiânia, Brasil).
- Dr. Jaime Altchek, Director del Servicio de Parasitología y Chagas, Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez (Buenos Aires, Argentina).

Panel de expertos

Nombre	Especialidad	Cargo	Afiliación
Ariel Izcovich	Médico clínico	Equipo metodológico	Hospital Alemán de Buenos Aires
Juan Martín Criniti	Médico clínico	Equipo metodológico	Hospital Alemán de Buenos Aires
Roberto Chuit	Cardiólogo/epidemiólogo	Equipo temático	Academia Nacional de Medicina (Argentina)
Alejandro Luquetti	Médico inmunólogo	Equipo temático	Laboratorio de Investigación en Enfermedad de Chagas Hospital das Clínicas Universidad Federal de Goiás (Brasil)
Jaime Altchek	Médico pediatra	Equipo temático	Servicio de Parasitología y Chagas Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez (Buenos Aires, Argentina)
Faustino Torrico	Médico cardiólogo	Equipo temático	Universidad de San Simón Cochabamba (Bolivia)
Juan Carlos Villar	Médico cardiólogo	Equipo temático	Universidad Autónoma de Buracamanga (Colombia)
Roberto Salvatella	Médico parasitólogo/ sanitarista	Equipo temático	OPS/OMS

- Dr. Faustino Torrico, Director de la Plataforma en Enfermedad de Chagas, Universidad de San Simón (Cochabamba, Bolivia).
- Dr. Juan Carlos Villar, Director del Grupo de Cardiología Preventiva, Universidad Autónoma de Buracamanga (Colombia).
- Dr. Roberto Salvatella, Asesor Regional en Enfermedad de Chagas, OPS/OMS.

Equipo metodológico

- Dr. Ariel Izcovich, Servicio de Clínica Médica del Hospital Alemán de Buenos Aires.
- Dr. Juan Martín Criniti, Servicio de Clínica Médica del Hospital Alemán de Buenos Aires.

Anexo2

Resumen del análisis de conflictos de intereses

A continuación se presenta el análisis de la declaración de intereses que cada miembro del grupo desarrollador diligenció, así como la decisión de los líderes.

Nombre	Rol en la guía	A. Interés económico personal específico y/o no específico	B. Interés económico no personal específico y/o no específico	C. Interés no económico personal	D. Interés económico personal específico y/o no específico de un familiar	¿Alguna otra circunstancia que pudiera afectar a su objetividad o independencia en el proceso?
Ariel Izcovich	Metodólogo	No	No	No	No	No
Juan Martín Criniti	Metodólogo	No	No	No	No	No
Roberto Chuit	Experto	No	No	No	No	No
Alejandro Luquetti	Experto	No	No	No	No	No
Jaime Altcheg	Experto	No	No	No	No	No
Faustino Torrico	Experto	No	No	No	No	No
Roberto Salvatella	Experto	No	No	No	No	No

Anexo 3

Preguntas PICO

Diagnóstico

En pacientes con sospecha de infección crónica por T. cruzi, ¿cuál es la mejor estrategia diagnóstica?

- 1**
 - **Población:** Adulto o niño con sospecha de infección por T. cruzi.
 - **Prueba índice:** ELISA con antígeno total o recombinante, inmunocromatografía (ICT), quimioluminiscencia (CMIA).
 - **Estándar de diagnóstico:** La combinación de dos pruebas serológicas con antígenos que detecten anticuerpos contra T. cruzi diferentes (ELISA, HAI o IFI) y una tercera si los resultados son discordantes, para lograr un diagnóstico definitivo.
 - **Desenlace:** Mortalidad, daño orgánico específico (desarrollo de cardiopatía o enteropatía según la definición del estudio), verdaderos positivos (VP), falsos positivos (FP), verdaderos negativos (VN), falsos negativos (FN).

En el contexto de encuestas seroepidemiológicas para identificar pacientes con infección por T. cruzi, ¿cuál es la mejor estrategia diagnóstica?

- 2**
 - **Población:** Adulto o niño habitante de un área donde sea endémica la enfermedad de Chagas.
 - **Prueba índice:** ELISA con antígeno total o recombinante, inmunocromatografía, quimioluminiscencia.

Para el rastreo de la enfermedad de Chagas en servicios de hemoterapia, ¿cuál es el mejor método diagnóstico?

- 3**
 - **Población:** Donante de sangre.
 - **Prueba índice:** ELISA con antígeno total o recombinante, inmunocromatografía, quimioluminiscencia.
 - **Estándar de diagnóstico:** La combinación de dos pruebas serológicas con antígenos que detecten anticuerpos contra T. cruzi diferentes (ELISA, HAI o IFI) y una tercera si los resultados son discordantes, para lograr un diagnóstico definitivo.
 - **Desenlace:** Transmisión transfusional, VP, FP, VN, FN.

4 En pacientes con sospecha de infección aguda por *T. cruzi* (congénita o fase aguda), ¿cuál es el mejor método de diagnóstico?

- **Población:** Adulto, niño o recién nacido con sospecha de enfermedad de Chagas aguda o congénita.
- **Prueba índice:** Parasitología directa (a fresco, concentración por método de Strout y/o microhematocrito, frotis en lámina, gota gruesa); parasitología indirecta (hemocultivo, xenodiagnóstico, inoculación en animal susceptible).
- **Estándar de diagnóstico:** Seguimiento serológico, seroconversión.
- **Desenlace:** Mortalidad, daño orgánico específico (desarrollo de cardiopatía o enteropatía según la definición del estudio), VP, VN, FP, FN.

Tratamiento

5 En pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica sin daño orgánico específico, ¿cuál es la mejor intervención terapéutica?

- **Población:** Adultos con infección crónica por *T. cruzi* sin daño orgánico específico (cardiopatía o patología gastrointestinal).
- **Intervención:** Tratamiento tripanocida.
- **Comparador:** Ausencia de tratamiento tripanocida.
- **Desenlaces:** Mortalidad, daño orgánico específico (desarrollo de cardiopatía o enteropatía según la definición del estudio), negativización de la parasitemia (proporción de pacientes con parasitemia negativa a 1-2 meses), negativización de las pruebas serológicas (proporción de pacientes con pruebas serológicas negativas a 2-3 años), efectos adversos.

6 En pacientes pediátricos con enfermedad de Chagas crónica, ¿cuál es la mejor intervención terapéutica?

- **Población:** Niños con infección crónica por *T. cruzi*.
- **Intervención:** Tratamiento tripanocida.
- **Comparador:** Ausencia de tratamiento tripanocida.
- **Desenlaces:** Mortalidad, daño orgánico específico (desarrollo de cardiopatía o enteropatía según la definición del estudio), negativización de la parasitemia (proporción de pacientes con parasitemia negativa a 1-2 meses), negativización de las pruebas serológicas (proporción de pacientes con pruebas serológicas negativas a 2-3 años), efectos adversos.

7 En niñas y mujeres en edad fértil con infección crónica por *T. cruzi*, ¿cuál es la mejor intervención terapéutica?

- **Población:** Mujeres en edad fértil con infección crónica por *T. cruzi*.
- **Intervención:** Tratamiento tripanocida fuera de todo embarazo.
- **Comparador:** Ausencia de tratamiento tripanocida.
- **Desenlaces:** Transmisión vertical, efectos adversos fetales (este análisis es adicional al realizado en otras preguntas relativas a pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica).

8 En pacientes adultos con infección crónica por *T. cruzi* con daño orgánico específico, ¿cuál es la mejor intervención terapéutica?

- **Población:** Adultos con diagnóstico de enfermedad de Chagas crónica con daño orgánico específico (cardiopatía o enteropatía).
- **Intervención:** Tratamiento tripanocida.

- **Comparador:** Ausencia de tratamiento tripanocida.
- **Desenlaces:** Mortalidad, daño orgánico específico (progresión de la cardiopatía o la enteropatía, según la definición del estudio), negativización de la parasitemia (proporción de pacientes con parasitemia negativa a 1-2 meses), negativización de las pruebas serológicas (proporción de pacientes con pruebas serológicas negativas a 2-3 años), efectos adversos.

9 En pacientes con infección aguda/congénita, ¿cuál es la mejor intervención terapéutica?

- **Población:** Paciente con infección aguda por *T. cruzi*.
- **Intervención:** Tratamiento tripanocida.
- **Comparador:** Ausencia de tratamiento tripanocida.
- **Desenlaces:** Mortalidad, daño orgánico específico (desarrollo de cardiopatía o enteropatía según la definición del estudio), negativización de la parasitemia (proporción de pacientes con parasitemia negativa a 1-2 meses), negativización de las pruebas serológicas (proporción de pacientes con pruebas serológicas negativas a 2-3 años), efectos adversos.

10 En pacientes con enfermedad de Chagas que recibirán tratamiento tripanocida, ¿cuál es la mejor intervención terapéutica?

- **Población:** Adultos o niños con diagnóstico de enfermedad de Chagas aguda o crónica.
- **Intervención:** Benznidazol.
- **Comparador:** Nifurtimox.
- **Desenlaces:** Mortalidad, daño orgánico específico (desarrollo de cardiopatía o enteropatía según la definición del estudio), negativización de la parasitemia (proporción de pacientes con parasitemia negativa a 1-2 meses), negativización de las pruebas serológicas (proporción de pacientes con pruebas serológicas negativas a 2-3 años), efectos adversos.

Cuadros de resumen de resultados (SOF)

Cuadro de resumen de resultados (SOF) 1. ELISA frente al estándar de diagnóstico

Sensibilidad agrupada: 0,97 (IC 95%: 0,96 - 0,98) | Especificidad agrupada: 0,98 (IC 95%: 0,97 - 0,99)

Resultado de la prueba	Número de resultados por 1000 pacientes a los que se les hizo una prueba (IC de 95%)		Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 3,1% Prevalencia global en donantes de sangre en la Argentina ⁵¹	Prevalencia 26,3% Mediana de prevalencias comunicadas en estudios realizados en zonas endémicas ^{1-4,6-9}			
Verdaderos positivos	30 (30 - 30)	255 (252 - 257)	7.650 (48) ¹⁻⁴⁸	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento antiparasitario y aproximadamente el 5% desarrollarán daño orgánico específico en los siguientes 10 años. ^{49,50,c}
Falsos negativos	1 (1 - 1)	8 (6 - 11)			Según la prevalencia, entre 0 y 1 pacientes más, de cada 1000, desarrollarán daño orgánico específico, a los 10 años, como consecuencia del diagnóstico incorrecto. ^{49,50,c}
Verdaderos negativos	951 (942 - 955)	723 (716 - 727)	54.967 (48) ¹⁻⁴⁸	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{b,d}	Los pacientes no recibirán tratamiento ni serán sometidos a más estudios complementarios.
Falsos positivos	18 (14 - 27)	14 (10 - 21)			La mayoría de los pacientes serán sometidos a más estudios complementarios. Probablemente solo una minoría muy pequeña terminará recibiendo tratamiento antiparasitario innecesario.

IC: intervalo de confianza.

Explicaciones

- Intervalo de sensibilidades observado en los estudios con bajo riesgo de sesgo: 53% - 99%. Sin embargo, las diferencias parecen explicarse por los resultados observados en los diferentes tests evaluados (véase el anexo 6).
- A pesar de considerar que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis presentaban un riesgo elevado de sesgo, decidimos no restar certeza por este motivo, ya que el análisis de sensibilidad realizado únicamente con los estudios de riesgo bajo a moderado ($n = 17$) arrojó resultados similares a la estimación global (sensibilidad de 95,9% y especificidad de 98,7%).
- Estimación modelada a partir del riesgo basal observado por Sabino y cols.⁴⁹ y del efecto relativo del tratamiento obtenido del estudio de Viotti y cols.⁵⁰
- Intervalo de especificidades observado en los estudios con bajo riesgo de sesgo: 81% - 100%. Sin embargo, las diferencias parecen explicarse por los resultados observados en los diferentes tests evaluados (véase el anexo 6).

Referencias

1. Pastini AC, Iglesias SR, Carricarte VC, Guerin ME, Sánchez DO, Frasch AC. Immunoassay with recombinant *Trypanosoma cruzi* antigens potentially useful for screening donated blood and diagnosing Chagas disease. *Clin Chem* 1994; 40 (10): 1893-1897.
2. Villagrán ME, Sánchez-Moreno M, Marín C, Uribe M, De la Cruz JJ, De Diego JA. Seroprevalence to *Trypanosoma cruzi* in rural communities of the state of Querétaro (Mexico): statistical evaluation of tests. *Clin Biochem* 2009; 42 (1-2): 12-16.
3. Guignard S, Lucero A, Moretto H, Borletto N, Ferrero O, Giammarili M, De León J, Cudolá A. Evaluación de un equipo comercial de ELISA Ag Recombinante para la detección de Anticuerpos anti *Trypanosoma cruzi*. Disponible en: <http://www.cobico.com.ar/wp-content/archivos/Chagas-Biomerieux-final.df>
4. Gadelha AA, Verçosa AF, Lorena VM, Nakazawa M, Carvalho AB, Souza WV, Ferreira AG, Silva ED, Krieger MA, Goldenberg S, Gomes YM. Chagas' disease diagnosis: comparative analysis of recombinant ELISA with conventional ELISA and the haemagglutination test. *Vox Sang* 2003; 85 (3): 165-170.
5. Añez N, Romero M, Crisante G, Bianchi G, Parada H. Valoración comparativa de pruebas serodiagnósticas utilizadas para detectar enfermedad de Chagas en Venezuela. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental* 2010; 50 (1): 17-27.
6. Moretti E, Basso B, Gil P, Vaca B, Jacqueline J, Yasenzanero P. Detección de anticuerpos para Chagas y Toxoplasmosis en trasudado mucoso oral. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2004; 38 (2): 159-163.
7. Kirchhoff LV, Paredes P, Lomelí-Guerrero A, Paredes-Espinoza M, Ron-Guerrero CS, Delgado-Mejía M, Peña-Muñoz JG. Transfusion-associated Chagas disease (American trypanosomiasis) in Mexico: implications for transfusion medicine in the United States. *Transfusion* 2006; 46 (2): 298-304.
8. Tobler LH, Contestable P, Pitina L, Groth H, Shaffer S, Blackburn GR, Warren H, Lee SR, Busch MP. Evaluation of a new enzyme-linked immunosorbent assay for detection of Chagas antibody in US blood donors. *Transfusion* 2007; 47 (1): 90-96.
9. Carvalho MR, Krieger MA, Almeida E, Oelemann W, Shikanai-Yassuda MA, Ferreira AW, Pereira JB, Sáez-Alquézar A, Dorlhiac-Llacer PE, Chamone DF, et al. Chagas' disease diagnosis: evaluation of several tests in blood bank screening. *Transfusion* 1993; 33 (10): 830-834.
10. Ferreira AW, Belem ZR, Lemos EA, Reed SG, Campos-Neto A. Enzyme-linked immunosorbent assay for serological diagnosis of Chagas' disease employing a *Trypanosoma cruzi* recombinant antigen that consists of four different peptides. *J Clin Microbiol* 2001; 39 (12): 4390-4395.
11. Cetron MS, Hoff R, Kahn S, Eisen H, Van Voorhis WC. Evaluation of recombinant trypomastigote surface antigens of *Trypanosoma cruzi* in screening sera from a population in rural northeastern Brazil endemic for Chagas' disease. *Acta Trop* 1992; 50 (3): 259-266.
12. Berrizbeitia M, Figueroa M, Ward BJ, Rodríguez J, Jorquera A, Figuera MA, Romero L, Ndao M. Development and Application of an ELISA Assay Using Excretion/Secretion Proteins from Epimastigote Forms of *T. cruzi* (ESEA Antigens) for the Diagnosis of Chagas Disease. *J Trop Med* 2012; 2012: 875909.
13. Berrizbeitia M, Ndao M, Bubis J, Gottschalk M, Aché A, Lacouture S, Medina M, Ward BJ. Field evaluation of four novel enzyme immunoassays for Chagas' disease in Venezuela blood banks: comparison of assays using fixed-epimastigotes, fixed-trypomastigotes or trypomastigote excreted-secreted antigens from two *Trypanosoma cruzi* strains. *Transfus Med* 2006; 16 (6): 419-431.

14. Oelemann WM, Teixeira MD, Veríssimo Da Costa GC, Borges-Pereira J, De Castro JA, Coura JR, Peralta JM. Evaluation of three commercial enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of Chagas' disease. *J Clin Microbiol* 1998; 36 (9): 2423-2427.
15. Zicker F, Smith PG, Luquetti AO, Oliveira OS. Mass screening for *Trypanosoma cruzi* infections using the immunofluorescence, ELISA and haemagglutination tests on serum samples and on blood eluates from filter-paper. *Bull World Health Organ* 1990; 68 (4): 465-471.
16. Houghton RL, Benson DR, Reynolds L, McNeill P, Sleath P, Lodes M, Skeiky YA, Badaro R, Krettli AU, Reed SG. Multiepitope synthetic peptide and recombinant protein for the detection of antibodies to *Trypanosoma cruzi* in patients with treated or untreated Chagas' disease. *J Infect Dis* 2000; 181 (1): 325-330.
17. Voller A, Draper C, Bidwell DE, Bartlett A. Microplate enzyme-linked immunosorbent assay for Chagas' disease. *Lancet* 1975; 1 (7904): 426-428.
18. Cura EN, Ruiz AM, Velázquez E, Malagrino N, Orn A, Segura EL. Estandarización de un kit de confirmación (FATALAKIT) para el inmunodiagnóstico de la infección por el *Trypanosoma cruzi*. *Medicina (B Aires)* 1993; 53: 82-90.
19. Flores-Chávez M, Cruz I, Rodríguez M, Nieto J, Franco E, Gárate T, Cañavate C. Comparación de técnicas serológicas convencionales y no convencionales para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas importada en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 (5): 284-293.
20. Farfán-García AE, Castellanos-Domínguez YZ, Luna-Marín KP, Angulo-Silva VM. Concordancia de dos pruebas serológicas para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Rev Salud Pública (Bogotá)* 2013; 15 (2): 208-219.
21. Otani MM, Vinelli E, Kirchhoff LV, Del Pozo A, Sands A, Vercauteren G, Sabino EC. WHO comparative evaluation of serologic assays for Chagas disease. *Transfusion* 2009; 49 (6): 1076-1082.
22. Blejer JL, Saguier MC, Dinapoli RA, Salamone HJ. Prevalencia de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi* en donantes de sangre. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59 (2): 129-132.
23. De Marchi CR, Di Noia JM, Frasc AC, Amato Neto V, Almeida IC, Buscaglia CA. Evaluation of a recombinant *Trypanosoma cruzi* mucin-like antigen for serodiagnosis of Chagas' disease. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18 (11): 1850-1855.
24. Briceño L, Rodríguez EM, Medina M, Campos Y, Mosca W, Briceño A, León G. An inexpensive antigen for serodiagnosis of Chagas' disease. *Invest Clin* 2010; 51 (1): 101-113.
25. Petray P, Bonardello N, Clark R, Agranatti M, Corral R, Grinstein S. Evaluación del método de ELISA para detección de antígenos y complejos inmunes circulantes de *Trypanosoma cruzi* a través de un estudio de campo en una zona endémica de Argentina. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1992; 34 (2): 141-147.
26. Peralta JM, Teixeira MG, Shreffler WG, Pereira JB, Burns JM Jr, Sleath PR, Reed SG. Serodiagnosis of Chagas' disease by enzyme-linked immunosorbent assay using two synthetic peptides as antigens. *J Clin Microbiol* 1994; 32 (4): 971-974.
27. Winkler MA, Brashear, RJ, Hall HJ, Schur JD, Pan AA. Detection of antibodies to *Trypanosoma cruzi* among blood donors in the southwestern and western United States. II. Evaluation of a supplemental enzyme immunoassay and radioimmunoprecipitation assay for confirmation of seroreactivity. *Transfusion* 1995; 35 (3): 219-225.
28. Brashear RJ, Winkler MA, Schur JD, Lee H, Burczak JD, Hall HJ, Pan AA. Detection of antibodies to *Trypanosoma cruzi* among blood donors in the southwestern and western United States. I. Evaluation of the sensitivity and specificity of an enzyme immunoassay for detecting antibodies to *T. cruzi*. *Transfusion* 1995; 35 (3): 213-218.
29. Solana ME, Katzin AM, Umezawa ES, Miatello CS. High specificity of *Trypanosoma cruzi* epimastigote ribonucleoprotein as antigen in serodiagnosis of Chagas' disease. *J Clin Microbiol* 1995; 33 (6): 1456-1460.

30. 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 (8): 850-857.
31. Partel CD, Rossi CL. A rapid, quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the immunodiagnosis of Chagas' disease. *Immunol Invest* 1998; 27 (1-2): 89-96.
32. Gomes YM, Pereira VR, Nakazawa M, Rosa DS, Barros MD, Ferreira AG, Silva ED, Ogatta SF, Krieger MA, Goldenberg S. Serodiagnosis of chronic Chagas infection by using EIE-Recombinant-Chagas-Biomanguinhos kit. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96 (4): 497-450.
33. Umezawa ES, Luquetti AO, Levitus G, Ponce C, Ponce E, Henriquez D, Revollo S, Espinoza B, Sousa O, Khan B, Da Silveira JF. Serodiagnosis of chronic and acute Chagas' disease with *Trypanosoma cruzi* recombinant proteins: results of a collaborative study in six Latin American countries. *J Clin Microbiol* 2004; 42 (1): 449-452.
34. Malan AK, Avelar E, Litwin SE, Hill HR, Litwin CM. Serological diagnosis of *Trypanosoma cruzi*: evaluation of three enzyme immunoassays and an indirect immunofluorescent assay. *J Med Microbiol* 2006; 55 (Pt 2): 171-178.
35. Zarate-Blades CR, Bladés N, Nascimento MS, Da Silveira JF, Umezawa ES. Diagnostic performance of tests based on *Trypanosoma cruzi* excreted-secreted antigens in an endemic area for Chagas' disease in Bolivia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57 (2): 229-232.
36. Desquesnes M, Bosseno MF, Brenière SF. Detection of Chagas infections using *Trypanosoma evansi* crude antigen demonstrates high cross-reactions with *Trypanosoma cruzi*. *Infect Genet Evol* 2007; 7 (4): 457-462.
37. Gorlin J, Rossmann S, Robertson G, Stallone F, Hirschler N, Nguyen KA, Gilcher R, Fernandes H, Alvey S, Ajongwen P, Contestable P, Warren H. Evaluation of a new *Trypanosoma cruzi* antibody assay for blood donor screening. *Transfusion* 2008; 48 (3): 531-540.
38. Caballero ZC, Sousa OE, Marques WP, Saez-Alquezar A, Umezawa ES. Evaluation of serological tests to identify *Trypanosoma cruzi* infection in humans and determine cross-reactivity with *Trypanosoma rangeli* and *Leishmania* spp. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14 (8): 1045-1049.
39. Furuchó CR, Umezawa ES, Almeida I, Freitas VL, Bezerra R, Nunes EV, Sanches MC, Guastini CM, Teixeira AR, Shikanai-Yasuda MA. Inconclusive results in conventional serological screening for Chagas' disease in blood banks: evaluation of cellular and humoral response. *Trop Med Int Health* 2008; 13 (12): 1527-1533.
40. Ramírez JD, Guhl F, Umezawa ES, Morillo CA, Rosas F, Marín-Neto JA, Restrepo S. Evaluation of adult chronic Chagas' heart disease diagnosis by molecular and serological methods. *J Clin Microbiol* 2009; 47 (12): 3945-3951.
41. Campos Y, Briceño L, Reina K, Figarella K, Pérez JL, Mosca W. Serological diagnosis of Chagas disease: evaluation and characterisation of a low cost antigen with high sensitivity and specificity. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 (6): 914-917.
42. Araújo AB, Berne ME. Conventional serological performance in diagnosis of Chagas' disease in southern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2013; 17 (2): 174-178.
43. Pierimarchi P, Cerni L, Alarcón de Noya B, Nicotera G, Díaz-Bello Z, Angheben A, Scacciatelli D, Zonfrillo M, Recinelli G, Serafino A. Rapid Chagas diagnosis in clinical settings using a multiparametric assay. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75 (4): 381-389.
44. Llano M, Pavía P, Flórez AC, Cuéllar A, González JM, Puerta C. Evaluación preliminar de la prueba comercial Chagas (*Trypanosoma cruzi*) IgG-ELISA® en individuos colombianos. *Biomédica* 2014; 34 (2): 228-236.

45. Ferrer E, Lares M, Viettri M, Medina M. Comparación entre técnicas inmunológicas y moleculares para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31 (5): 277-282.
46. Duarte LF, Flórez O, Rincón G, González CI. Comparison of seven diagnostic tests to detect *Trypanosoma cruzi* infection in patients in chronic phase of Chagas disease. *Colomb Med (Cali)* 2014; 45 (2): 61-66.
47. Gilber SR, Alban SM, Gobor L, Bescrovaine JO, Myiazaki MI, Thomaz-Soccol V. Comparison of conventional serology and PCR methods for the routine diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013; 46 (3): 310-315.
48. Santos FL, De Souza WV, Barros MS, Nakazawa M, Krieger MA, Gomes YM. Chronic Chagas Disease Diagnosis: A Comparative Performance of Commercial Enzyme Immunoassay Tests. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 94 (5): 1034-1039.
49. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, Ianni BM, Nastari L, Fernandes F, Patavino GM, Sachdev V, Capuani L, De Almeida-Neto C, Carrick DM, Wright D, Kavounis K, Gonzalez TT, Carneiro-Proietti AB, Custer B, Busch MP, Murphy EL; National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation* 2013; 127 (10): 1105-1115.
50. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, Postan M, Armenti A. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144 (10): 724-734.
51. Organización Mundial de la Salud. Chagas Disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Trypanosoma cruzi* infection, transmission and disease. *Weekly epidemiological record* 2015; 90 (6): 33-43.

Cuadro de resumen de resultados (SOF) 2.

ICT frente al estándar de diagnóstico

Sensibilidad agrupada: 0,94 (IC 95%: 0,91 - 0,96) | Especificidad agrupada: 0,97 (IC 95%: 0,96 - 0,98)

Resultado de la prueba	Número de resultados por 1000 pacientes a los que se les hizo una prueba (IC de 95%)		Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 3,1% Visto típicamente en pacientes con sospecha de Chagas	Prevalencia 26,3% Visto típicamente en habitantes de área endémica			
Verdaderos positivos	29 (28 - 30)	246 (239 - 252)	4.540 (19) ^{1-19,a}	⊕⊕⊕⊕ MODERADA ^{b,c}	La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento antiparasitario y aproximadamente el 5% desarrollarán daño orgánico específico en los siguientes 10 años. ^{20,21,d}
Falsos negativos	2 (1 - 3)	17 (11 - 24)			Según la prevalencia, entre 0 y 3 pacientes más, de cada 1000, desarrollarán daño orgánico específico, a los 10 años, como consecuencia del diagnóstico incorrecto. ^{20,21,d}
Verdaderos negativos	944 (933 - 951)	718 (710 - 723)	10.581 (19) ^{1-19,a}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^c	Los pacientes no recibirán tratamiento ni serán sometidos a más estudios complementarios.
Falsos positivos	25 (18 - 36)	19 (14 - 27)			La mayoría de los pacientes serán sometido a más estudios complementarios. Probablemente solo una minoría muy pequeña terminará recibiendo tratamiento antiparasitario innecesario.

IC: intervalo de confianza.

Explicaciones

- Número aproximado.
- Intervalo de sensibilidades observado en estudios con riesgo de sesgo bajo a moderado: 54% - 99%. Esta variabilidad no se explica completamente por los resultados observados en los diferentes tests evaluados (anexo 6).
- Solo 3 de los 19 estudios incluidos se consideraron de alto riesgo de sesgo y un análisis de sensibilidad en el que únicamente se incluyeron los estudios con riesgo bajo a moderado (n = 16) arrojó resultados similares a la estimación global (sensibilidad, 93,6%; especificidad, 97,6%).
- Estimación modelada a partir del riesgo basal observado por Sabino y cols.²¹ y del efecto relativo del tratamiento obtenido del estudio de Viotti y cols.²⁰

Referencias

1. Añez N, Romero M, Crisante G, Bianchi G, Parada H. Valoración comparativa de pruebas serodiagnósticas utilizadas para detectar enfermedad de Chagas en Venezuela. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental* 2010; 50 (1): 17-27.
2. Verani JR, Seitz A, Gilman RH, La Fuente C, Galdos-Cardenas G, Kawai V, De La Fuente E, Ferrufino L, Bowman NM, Pinedo-Cancino V, Levy MZ, Steurer F, Todd CW, Kirchhoff LV, Cabrera L, Verastegui M, Bern C. Geographic variation in the sensitivity of recombinant antigen-based rapid tests for chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80 (3): 410-415.
3. López-Chejade P, Roca C, Posada E, Pinazo MJ, Gascón J, Portús M. Utilidad de un test inmunocromatográfico para el cribado de la enfermedad de Chagas en asistencia primaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 (3): 169-171.
4. Otani MM, Vinelli E, Kirchhoff LV, Del Pozo A, Sands A, Vercauteren G, Sabino EC. WHO comparative evaluation of serologic assays for Chagas disease. *Transfusion* 2009; 49 (6): 1076-1082.
5. Egüez KE, Alonso-Padilla J, Terán C, Chipana Z, García W, Torrico F, Gascón J, Lozano-Beltran DF, Pinazo MJ. Rapid diagnostic tests duo as alternative to conventional serological assays for conclusive Chagas disease diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11 (4): e0005501.
6. Mendicino D, Stafuza M, Colussi C, Del Barco M, Streiger M, Moretti E. Diagnostic reliability of an immunochromatographic test for Chagas disease screening at a primary health care centre in a rural endemic area. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014; 109 (8): 984-988.
7. Lorca M, Contreras MC, Salinas P, Guerra A, Raychaudhuri S. Evaluación de una prueba rápida para el diagnóstico de la infección por *Trypanosoma cruzi* en suero. *Parasitol Latinoam* 2008; 63: 29-33.
8. Luquetti AO, Ponce C, Ponce E, Esfandiari J, Schijman A, Revollo S, Añez N, Zingales B, Rangel-Aldao R, Gonzalez A, Levin MJ, Umezawa ES, Franco da Silveira J. Chagas' disease diagnosis: a multicentric evaluation of Chagas Stat-Pak, a rapid immunochromatographic assay with recombinant proteins of *Trypanosoma cruzi*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46 (4): 265-271.
9. Ponce C, Ponce E, Vinelli E, Montoya A, De Aguilar V, Gonzalez A, Zingales B, Rangel-Aldao R, Levin MJ, Esfandiari J, Umezawa ES, Luquetti AO, Da Silveira JF. Validation of a rapid and reliable test for diagnosis of chagas' disease by detection of *Trypanosoma cruzi*-specific antibodies in blood of donors and patients in Central America. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (10): 5065-5068.
10. Roddy P, Goiri J, Flevaud L, Palma PP, Morote S, Lima N, Villa L, Torrico F, Albajar-Viñas P. Field evaluation of a rapid immunochromatographic assay for detection of *Trypanosoma cruzi* infection by use of whole blood. *J Clin Microbiol* 2008; 46 (6): 2022-2027.
11. Chippaux JP, Santalla JA, Postigo JR, Romero M, Salas Clavijo NA, Schneider D, Brutus L. Sensitivity and specificity of Chagas Stat-Pak test in Bolivia. *Trop Med Int Health* 2009; 14 (7): 732-735.
12. Sosa-Estani S, Gamboa-León MR, Del Cid-Lemus J, Althabe F, Alger J, Almendares O, Cafferata ML, Chippaux JP, Dumonteil E, Gibbons L, Padilla-Raygoza N, Schneider D, Belizán JM, Buekens P; Working Group. Use of a rapid test on umbilical cord blood to screen for *Trypanosoma cruzi* infection in pregnant women in Argentina, Bolivia, Honduras, and Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79 (5): 755-759.
13. Reithinger R, Grijalva MJ, Chiriboga RF, De Noya BA, Torres JR, Pavia-Ruz N, Manrique-Saide P, Cardinal MV, Gürtler RE. Rapid detection of *Trypanosoma cruzi* in human serum by use of an immunochromatographic dipstick test. *J Clin Microbiol* 2010; 48 (8): 3003-3007.
14. Chappuis F, Mauris A, Holst M, Albajar-Vinas P, Jannin J, Luquetti AO, Jackson Y. Validation of a rapid immunochromatographic assay for diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection among Latin-American migrants in Geneva, Switzerland. *J Clin Microbiol* 2010; 48 (8): 2948-2952.

15. Barfield CA, Barney RS, Crudder CH, Wilmoth JL, Stevens DS, Mora-Garcia S, Yanovsky MJ, Weigl BH, Yanovsky J. A highly sensitive rapid diagnostic test for Chagas disease that utilizes a recombinant *Trypanosoma cruzi* antigen. *IEEE Trans Biomed Eng* 2011; 58 (3): 814-817.
16. Sánchez-Camargo CL, Albajar-Viñas P, Wilkins PP, Nieto J, Leiby DA, Paris L, Scollo K, Flórez C, Guzmán-Bracho C, Luquetti AO, Calvo N, Tadokoro K, Saez-Alquezar A, Palma PP, Martin M, Flevaud L. Comparative evaluation of 11 commercialized rapid diagnostic tests for detecting *Trypanosoma cruzi* antibodies in serum banks in areas of endemicity and nonendemicity. *J Clin Microbiol* 2014; 52 (7): 2506-2512.
17. Shah V, Ferrufino L, Gilman RH, Ramírez M, Saenza E, Malaga E, Sánchez G, Okamoto EE, Sherbuck JE, Clark EH, Galdós-Cárdenas G, Bozo R, Flores-Franco JL, Colanzi R, Verastegui M, Bern C. Field evaluation of the InBios Chagas detect plus rapid test in serum and whole-blood specimens in Bolivia. *Clin Vaccine Immunol* 2014; 21 (12): 1645-1649.
18. Duarte LF, Flórez O, Rincón G, González CI. Comparison of seven diagnostic tests to detect *Trypanosoma cruzi* infection in patients in chronic phase of Chagas disease. *Colomb Med (Cali)* 2014; 45 (2): 61-66.
19. Flores-Chavez M, Cruz I, Nieto J, Gárate T, Navarro M, Pérez-Ayala A, López-Vélez R, Cañavate C. Sensitivity and specificity of an operon immunochromatographic test in serum and whole-blood samples for the diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection in Spain, an area of nonendemicity. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19 (9):1353-1359.
20. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, Postan M, Armenti A. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144 (10): 724-734.
21. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, Ianni BM, Nastari L, Fernandes F, Patavino GM, Sachdev V, Capuani L, De Almeida-Neto C, Carrick DM, Wright D, Kavounis K, Goncalvez TT, Carneiro-Proietti AB, Custer B, Busch MP, Murphy EL; National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation* 2013; 127 (10): 1105-1115.

Cuadro de resumen de resultados (SOF) 3.

CMIA frente al estándar de diagnóstico

Sensibilidad agrupada: 0,99 (IC 95%: 0,97 - 1,00) | Especificidad agrupada: 0,98 (IC 95%: 0,91 - 0,99)

Resultado de la prueba	Número de resultados por 1000 pacientes a los que se les hizo una prueba (IC de 95%)		Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 3,1% Visto típicamente en pacientes con sospecha de Chagas	Prevalencia 26,3% Visto típicamente en habitantes de área endémica			
Verdaderos positivos	31 (30 - 31)	261 (256 - 262)	1095 (7) ¹⁻⁷	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento antiparasitario y aproximadamente el 5% desarrollarán daño orgánico específico en los siguientes 10 años. ^{8,9,b}
Falsos negativos	0 (0 - 1)	2 (1 - 7)			Según la prevalencia, entre 0 y 1 pacientes más, de cada 1000, desarrollarán daño orgánico específico, a los 10 años, como consecuencia del diagnóstico incorrecto. ^{8,9,b}
Verdaderos negativos	948 (877 - 964)	721 (667 - 733)	9744 (7) ¹⁻⁷	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d}	Los pacientes no recibirán tratamiento ni serán sometidos a más estudios complementarios.
Falsos positivos	21 (5 - 92)	16 (4 - 70)			La mayoría de los pacientes serán sometido a más estudios complementarios. Probablemente solo una minoría muy pequeña terminará recibiendo tratamiento antiparasitario innecesario.

IC: intervalo de confianza.

Explicaciones

- A pesar de que se consideró que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis presentaban un riesgo elevado de sesgo, decidimos no restar certeza por riesgo de sesgo ya que un análisis de sensibilidad en el que únicamente se incluyeron los estudios de riesgo bajo a moderado ($n = 2$) arrojó resultados similares a la estimación global (sensibilidad, 97,9%).
- Estimación modelada a partir del riesgo basal observado por Sabino y cols.⁹ y del efecto relativo del tratamiento obtenido del estudio de Viotti y cols.⁸
- La especificidad fue de 91,5% en el subgrupo de estudios ($n = 2$) con riesgo de sesgo bajo a moderado.
- Intervalo de especificidades observadas: 73% - 99%.

Referencias

1. Iborra Bendicho MA, Albert Hernández M, Márquez Contreras C, Segovia Hernández M. ARCHITECT Chagas®: una nueva herramienta diagnóstica en la enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30 (8): 463-465.
2. Izquierdo L, Marques AF, Gállego M, Sanz S, Tebar S, Riera C, Quintó L, Aldasoro E, Almeida IC, Gascon J. 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 (7): 928-931.
3. Holguín A, Norman F, Martín L, Mateos ML, Chacón J, López-Vélez R, Pérez-Molina JA. Dried blood as an alternative to plasma or serum for *Trypanosoma cruzi* IgG detection in screening programs. *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20 (8): 1197-1202.
4. 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 (8): 850-857.
5. Duarte AM, De Andrade HM, Do Monte SJ, De Toledo VP, Guimarães TM. Assessment of chemiluminescence and PCR effectiveness in relation to conventional serological tests for the diagnosis of Chagas' disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39 (4): 385-387.
6. Chang CD, Cheng KY, Jiang LX, Salbilla VA, Haller AS, Yem AW, Bryant JD, Kirchhoff LV, Leiby DA, Schochetman G, Shah DO. Evaluation of a prototype *Trypanosoma cruzi* antibody assay with recombinant antigens on a fully automated chemiluminescence analyzer for blood donor screening. *Transfusion* 2006; 46 (10): 1737-1744.
7. Abras A, Gállego M, Llovet T, Tebar S, Herrero M, Berenguer P, Ballart C, Martí C, Muñoz C. Serological Diagnosis of Chronic Chagas Disease: Is It Time for a Change? *J Clin Microbiol* 2016; 54 (6): 1566-1572.
8. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, Postan M, Armenti A. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144 (10): 724-734.
9. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, Ianni BM, Nastari L, Fernandes F, Patavino GM, Sachdev V, Capuani L, De Almeida-Neto C, Carrick DM, Wright D, Kavounis K, Goncalvez TT, Carneiro-Proietti AB, Custer B, Busch MP, Murphy EL; National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation* 2013; 127 (10): 1105-1115.

Cuadro de resumen de resultados (SOF) 4.

ELISA frente a ICT

Sensibilidad agrupada ELISA: 0,97 (IC 95%: 0,96 - 0,98) | Especificidad agrupada ELISA: 0,98 (IC 95%: 0,96 - 0,99)

Sensibilidad agrupada ICT: 0,91 (IC 95%: 0,86 - 0,94) | Especificidad agrupada ICT: 0,95 (IC 95%: 0,90 - 0,97)

Resultado de la prueba	Número de resultados por 1000 pacientes a los que se les hizo una prueba (IC de 95%)				Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 3,1%		Prevalencia 26,3%				
	Visto típicamente en pacientes con sospecha de Chagas		Visto típicamente en habitantes de área endémica				
	ELISA	ICT	ELISA	ICT			
Verdaderos positivos	30 (30 - 31)	28 (27 - 29)	256 (252 - 259)	239 (225 - 247)			La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento antiparasitario y aproximadamente el 5% desarrollarán daño orgánico específico en los siguientes 10 años. ^{6,7,a}
	2 más VP en ELISA		17 más VP en ELISA				
Falsos negativos	1 (0 - 1)	3 (2 - 4)	7 (4 - 11)	24 (16 - 38)	684 (5) ¹⁻⁵	⊕⊕⊕⊕ ALTA ⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	Según la prevalencia, cada 1000 pacientes evaluados con ELISA en lugar de ICT, entre 0 y 3 menos desarrollarán daño orgánico específico, a los 10 años, como consecuencia de un diagnóstico incorrecto. ^{6,7,a}
	2 menos FN en ELISA		17 menos FN en ELISA				
	950 (935 - 958)	919 (871 - 944)	722 (711 - 729)	699 (663 - 718)			
Verdaderos negativos	31 más VN en ELISA		23 más VN en ELISA				Los pacientes no recibirán tratamiento ni serán sometidos a más estudios complementarios.

Resultado de la prueba	Número de resultados por 1000 pacientes a los que se les hizo una prueba (IC de 95%)				Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 3,1%		Prevalencia 26,3%				
	Visto típicamente en pacientes con sospecha de Chagas		Visto típicamente en habitantes de área endémica				
	ELISA	ICT	ELISA	ICT			
Falsos positivos	19 (11 - 34)	50 (25 - 98)	15 (8 - 26)	38 (19 - 74)			La mayoría de los pacientes serán sometido a más estudios complementarios. Probablemente solo una minoría muy pequeña terminará recibiendo tratamiento antiparasitario innecesario.
	31 menos FP en ELISA		23 menos FP en ELISA				

IC: intervalo de confianza

Explicaciones

- Estimación modelada a partir del riesgo basal observado por Sabino y cols.⁷ y del efecto relativo del tratamiento obtenido del estudio de Viotti y cols.⁶
- Intervalo de confianza del 95% que incluye los beneficios con ELISA y en ausencia de los mismos.

Referencias

- Añez N, Romero M, Crisante G, Bianchi G, Parada H. Valoración comparativa de pruebas serodiagnósticas utilizadas para detectar enfermedad de Chagas en Venezuela. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental* 2010; 50 (1): 17-27.
- Flores-Chávez M, Cruz I, Rodríguez M, Nieto J, Franco E, Gárate T, Cañavate C. Comparación de técnicas serológicas convencionales y no convencionales para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas importada en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 (5): 284-293.
- Otani MM, Vinelli E, Kirchhoff LV, Del Pozo A, Sands A, Vercauteren G, Sabino EC. WHO comparative evaluation of serologic assays for Chagas disease. *Transfusion* 2009; 49 (6): 1076-1082.
- Duarte AM, De Andrade HM, Do Monte SJ, De Toledo VP, Guimarães TM. Assessment of chemiluminescence and PCR effectiveness in relation to conventional serological tests for the diagnosis of Chagas' disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39 (4): 385-387.
- Duarte LF, Flórez O, Rincón G, González CI. Comparison of seven diagnostic tests to detect *Trypanosoma cruzi* infection in patients in chronic phase of Chagas disease. *Colomb Med (Cali)* 2014; 45 (2): 61-66.
- Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, Postan M, Armenti A. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144 (10): 724-734.
- Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, Ianni BM, Nastari L, Fernandes F, Patavino GM, Sachdev V, Capuani L, De Almeida-Neto C, Carrick DM, Wright D, Kavounis K, Gonzalez TT, Carneiro-Proietti AB, Custer B, Busch MP, Murphy EL; National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation* 2013; 127 (10): 1105-1115.

Cuadro de resumen de resultados (SOF) 5.

ELISA frente a CMIA

Sensibilidad de un estudio único ELISA: 0,98 (IC 95%: 0,94 - 0,99) | Especificidad de un estudio único ELISA: 0,96 (IC 95%: 0,93 - 0,98)

Sensibilidad de un estudio único CMIA: 1,00 (IC 95%: 0,97 - 1,00) | Especificidad de un estudio único CMIA: 0,89 (IC 95%: 0,84 - 0,92)

Resultado de la prueba	Número de resultados por 1000 pacientes a los que se les hizo una prueba (IC de 95%)				Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 3,1%		Prevalencia 26,3%				
	Visto típicamente en pacientes con sospecha de Chagas		Visto típicamente en habitantes de área endémica				
	ELISA	CMIA	ELISA	CMIA			
Verdaderos positivos	30 (29 - 31)	31 (30 - 31)	258 (248 - 262)	263 (255 - 263)	161 (1)1	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento antiparasitario y aproximadamente el 5% desarrollarán daño orgánico específico en los siguientes 10 años. ^{2,3,c}
Falsos negativos	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	5 (1 - 15)	0 (0 - 8)			Según la prevalencia, cada 1000 pacientes evaluados con CMIA en lugar de ELISA, entre 0 y 1 menos desarrollarán daño orgánico específico, a los 10 años, como consecuencia de un diagnóstico incorrecto. ^{2,3,c}
	1 menos VP en ELISA		5 menos VP en ELISA				
	1 más FN en ELISA		5 más FN en ELISA				

Resultado de la prueba	Número de resultados por 1000 pacientes a los que se les hizo una prueba (IC de 95%)				Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 3,1%		Prevalencia 26,3%				
	Visto típicamente en pacientes con sospecha de Chagas		Visto típicamente en habitantes de área endémica				
	ELISA	CMIA	ELISA	CMIA			
Verdaderos negativos	932 (898 - 951)	859 (811 - 893)	709 (683 - 723)	653 (617 - 680)	238 (1)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO ^a	Los pacientes no recibirán tratamiento ni serán sometidos a más estudios complementarios.
	73 más VN en ELISA		56 más VN en ELISA				
Falsos positivos	37 (18 - 71)	110 (76 - 158)	28 (14 - 54)	84 (57 - 120)			La mayoría de los pacientes serán sometido a más estudios complementarios. Probablemente solo una minoría muy pequeña terminará recibiendo tratamiento antiparasitario innecesario.
	73 menos FP en ELISA		56 menos FP en ELISA				

IC: intervalo de confianza

Explicaciones

- a. El único estudio que evalúa esta comparación presenta un sesgo de espectro.
- b. Intervalo de confianza del 95% que incluye los beneficios del ELISA y del CMIA.
- c. Estimación modelada a partir del riesgo basal observado por Sabino y cols.³ y del efecto relativo del tratamiento obtenido del estudio de Viotti y cols.²

Referencias

1. Duarte AM, De Andrade HM, Do Monte SJ, De Toledo VP, Guimarães TM. Assessment of chemiluminescence and PCR effectiveness in relation to conventional serological tests for the diagnosis of Chagas' disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39 (4): 385-387.
2. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, Postan M, Armenti A. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144 (10): 724-734.
3. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, Ianni BM, Nastari L, Fernandes F, Patavino GM, Sachdev V, Capuani L, De Almeida-Neto C, Carrick DM, Wright D, Kavounis K, Gonzalez TT, Carneiro-Proietti AB, Custer B, Busch MP, Murphy EL; National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic Trypanosoma cruzi-seropositive former blood donors. *Circulation* 2013; 127 (10): 1105-1115.

Cuadro de resumen de resultados (SOF) 6.

Microhematocrito frente al estándar de diagnóstico

Intervalo de sensibilidades: 0,28 - 0,82 | Intervalo de especificidades: 0,90 - 0,90

Resultado de la prueba	Número de resultados por 1000 pacientes a los que se les hizo una prueba (IC de 95%)		Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 4,7% Transmisión congénita resultante de la combinación de varios estudios en metanálisis ⁵	Prevalencia 50% Tasa de transmisión congénita más alta observada (embarazadas con infección aguda) en todos los estudios incluidos en la revisión sistemática ⁵			
Verdaderos positivos	13 - 39	138 - 412	46 (2) ^{1,2}	⊕⊕⊕ MODERADO ^{a,b}	La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento antiparasitario y aproximadamente el 5% desarrollarán daño orgánico específico en los siguientes 10 años. ^{3,4,c}
Falsos negativos	8 - 34	88 - 362			Según la prevalencia, entre 7 y 72 pacientes más, de cada 1000, desarrollarán daño orgánico específico como consecuencia del diagnóstico incorrecto. ^{3,4,c}
Verdaderos negativos	854 - 854	448 - 448	173 (1) ²	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^b	Los pacientes no recibirán tratamiento ni serán sometidos a más estudios complementarios.
Falsos positivos	99 - 99	52 - 52			La mayoría de los pacientes serán sometidos a más estudios complementarios. Probablemente solo una minoría muy pequeña terminará recibiendo tratamiento antiparasitario innecesario.

IC: intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Variabilidad significativa entre los dos estudios incluidos.
- b. Muestra pequeña.
- c. Estimación modelada a partir del riesgo basal observado por Sabino y cols.⁴ y el efecto relativo del tratamiento obtenido del estudio de Viotti y cols.³

Referencias

1. Schijman AG, Altcheh J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ, Freilij H. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 (3): 441-449.
2. Mora MC, Sanchez Negrette O, Marco D, Barrio A, Ciaccio M, Segura MA, Basombrío MA. Early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection using PCR, hemoculture, and capillary concentration, as compared with delayed serology. *J Parasitol* 2005; 91 (6): 1468-1473.
3. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, Postan M, Armenti A. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144 (10): 724-734.
4. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, Ianni BM, Nastari L, Fernandes F, Patavino GM, Sachdev V, Capuani L, De Almeida-Neto C, Carrick DM, Wright D, Kavounis K, Goncalvez TT, Carneiro-Proietti AB, Custer B, Busch MP, Murphy EL; National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation* 2013; 127 (10): 1105-1115.
5. Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. 2014. Frequency of the Congenital Transmission of *Trypanosoma Cruzi*: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG* 2013; 121 (1): 22-33.

Cuadro de resumen de resultados (SOF) 7.

Observación directa frente al estándar de diagnóstico

Sensibilidad de un estudio único: 0,80 (IC 95%: 0,51 - 0,94) | Especificidad de un estudio único: no calculable

Resultado de la prueba	Número de resultados por 1000 pacientes a los que se les hizo una prueba (IC de 95%)		Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 4,7% Transmisión congénita resultante de la combinación de varios estudios en metanálisis ⁴	Prevalencia 50% Tasa de transmisión congénita más alta observada en todos los estudios incluidos en la revisión sistemática ⁴			
Verdaderos positivos	38 (24 - 44)	400 (255 - 470)	15 (1) ¹	⊕⊕ BAJA ^{a,b}	La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento antiparasitario y aproximadamente el 5% desarrollarán daño orgánico específico en los siguientes 10 años. ^{2,3,c} Según la prevalencia, entre 2 y 20 pacientes más, de cada 1000, desarrollarán daño orgánico específico, a los 10 años, como consecuencia del diagnóstico incorrecto. ^{2,3,c}
Falsos negativos	9 (3 - 23)	100 (30 - 245)			
Verdaderos negativos	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)			
Falsos positivos	953 (953 - 953)	500 (500 - 500)			

IC: intervalo de confianza

Explicaciones

- El único estudio que evalúa esta intervención tiene sesgo de espectro.
- El intervalo de confianza del 95% incluye sensibilidades muy altas y bajas.
- Estimación modelada a partir del riesgo basal observado por Sabino y cols.³ y del efecto relativo del tratamiento obtenido del estudio de Viotti y cols.²

Referencias

- Feilij H, Muller L, Gonzalez Cappa SM. Direct micromethod for diagnosis of acute and congenital Chagas' disease. *J Clin Microbiol* 1983; 18 (2): 327-330.
- Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, Postan M, Armenti A. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144 (10): 724-734.
- Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, Ianni BM, Nastari L, Fernandes F, Patavino GM, Sachdev V, Capuani L, De Almeida-Neto C, Carrick DM, Wright D, Kavounis K, Gonzalez TT, Carneiro-Proietti AB, Custer B, Busch MP, Murphy EL; National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic Trypanosoma cruzi-seropositive former blood donors. *Circulation* 2013; 127 (10): 1105-1115.
- Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. 2014. Frequency of the Congenital Transmission of Trypanosoma Cruzi: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG* 2013; 121 (1): 22-33.

Cuadro de resumen de resultados (SOF) 8.

Hemocultivos frente al estándar de diagnóstico

Sensibilidad de un estudio único: 0,55 (IC 95%: 0,36 - 0,73) | Especificidad de un estudio único: 1,00 (IC 95%: 0,97 - 1,00)

Resultado de la prueba	Número de resultados por 1000 pacientes a los que se les hizo una prueba (IC de 95%)		Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Prevalencia 4,7% Transmisión congénita resultante de la combinación de varios estudios en metanálisis ⁴	Prevalencia 50% Tasa de transmisión congénita más alta observada en todos los estudios incluidos en la revisión sistemática ⁴			
Verdaderos positivos	26 (17 - 34)	276 (180 - 365)	16 (1) ¹	⊕⊕⊕⊖ MODERADO ^a	La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento antiparasitario y aproximadamente el 5% desarrollarán daño orgánico específico en los siguientes 10 años. ^{2,3,b}
Falsos negativos	21 (13 - 30)	224 (135 - 320)			Según la prevalencia, entre 4 y 45 pacientes más, de cada 1000, desarrollarán daño orgánico específico a los 10 años, como consecuencia del diagnóstico incorrecto. ^{2,3,b}
Verdaderos negativos	953 (926 - 953)	500 (486 - 500)	186 (1) ¹	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Los pacientes no recibirán tratamiento ni serán sometidos a más estudios complementarios.
Falsos positivos	0 (0 - 27)	0 (0 - 14)			La mayoría de los pacientes serán sometido a más estudios complementarios. Probablemente solo una minoría muy pequeña terminará recibiendo tratamiento antiparasitario innecesario.

IC: Intervalo de confianza.

Explicaciones

a. El IC del 95% incluye sensibilidades moderada y baja.

b. Estimación modelada a partir del riesgo basal observado por Sabino y cols.³ y el efecto relativo del tratamiento obtenido del estudio de Viotti y cols.²

Referencias

1. Mora MC, Sanchez Negrette O, Marco D, Barrio A, Ciaccio M, Segura MA, Basombrío MA. Early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection using PCR, hemoculture, and capillary concentration, as compared with delayed serology. *J Parasitol* 2005; 91 (6): 1468-1473.
2. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, Postan M, Armenti A. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144 (10): 724-734.
3. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, Ianni BM, Nastari L, Fernandes F, Patavino GM, Sachdev V, Capuani L, De Almeida-Neto C, Carrick DM, Wright D, Kavounis K, Gonzalez TT, Carneiro-Proietti AB, Custer B, Busch MP, Murphy EL; National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-seropositive former blood donors. *Circulation* 2013; 127 (10): 1105-1115.
4. Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. 2014. Frequency of the Congenital Transmission of *Trypanosoma Cruzii*: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG* 2013; 121 (1): 22-33.

Cuadro de resumen de resultados (SOF) 9.

Tratamiento en adultos sin daño orgánico específico

Desenlaces	Número de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados* (IC 95%)	
				Riesgo con placebo	Diferencia del riesgo con los tripanocidas
Mortalidad	2328 (5 estudios observacionales) ^{1-5,a}	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	OR 0,57 (0,21-1,51)	Población estudio	
				39 por 1000 ^a	16 menos por 1000 (31 menos a 19 más)
Desarrollo de miocardiopatía	1173 (5 estudios observacionales) ^{1,3,5-7,a}	⊕⊕○○ BAJA ^b	OR 0,38 (0,18-0,78)	Población estudio	
				138 por 1000 ^a	81 menos por 1000 (110 menos a 27 menos)
Negativización precoz de la parasitemia (1-2 meses)	260 (1 ECA) ^{8,d}	⊕⊕○○ BAJA ^{e,f}	RR 1,44 (1,21-1,72)	Población estudio	
				657 por 1000 ^d	289 más por 1000 (138 más a 473 más)
Negativización de la parasitemia (final del tratamiento) evaluado con: PCR	1175 (1 ECA) ¹¹	⊕⊕⊕○ MODERADA ^h	RR 1,98 (1,75-2,24)	Población estudio	
				335 por 1000	328 más por 1000 (251 más a 415 más)
Negativización de la serología (2-3 años) Adultos	1787 (4 estudios observacionales) ^{1,3-5,d}	⊕⊕○○ BAJA ^b	OR 3,32 (1,40-7,88)	Población estudio	
				199 por 1000 ^d	253 más por 1000 (59 más a 463 más)
Negativización de la serología (2-3 años) Pacientes pediátricos	447 (2 ECA) ^{12,13}	⊕⊕○○ BAJA ^{ij,k}	RR 2,41 (1,16-5,02)	Población estudio	
				229 por 1000 ^d	229 por 1000 ^d
Retirada del tratamiento debido a los efectos adversos	3697 (4 ECA) ⁸⁻¹¹	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 5,71 (2,46-13,29)	Población estudio	
				33 por 1000 ^g	157 más por 1000 (49 más a 409 más)
Efectos adversos serios	2911 (2 ECA) ^{10,11}	La incidencia de los efectos adversos serios (cualquiera) con benznidazol fue de entre el 8,3% y el 10%. Los más frecuentes fueron: erupciones cutáneas (4,1%), síntomas gastrointestinales (4,1%), neuropatías (1,8%) y leucopenia (1,0%).			

IC: intervalo de confianza; ECA: ensayo controlado aleatorizado; OR: razón de probabilidades (odds ratio); RR: riesgo relativo.

Explicaciones

- a. Promedio de la tasa de eventos en la rama de control de los estudios incluidos. Mediana de seguimiento: 15 años.
- b. Heterogeneidad en las estimaciones de los estudios de dudosa relevancia clínica.
- c. El intervalo de confianza incluye la posibilidad de beneficios y perjuicios clínicamente relevantes.
- d. Promedio de la tasa de eventos en la rama de control de los estudios incluidos.
- e. No aclara correctamente la generación ni la asignación de la aleatorización.
- f. Escasa cantidad de pacientes.
- g. Promedio de la tasa de eventos en la rama de control de los estudios incluidos. Mediana de seguimiento: 4 años.
- h. Estimación proveniente del estudio BENEFIT, que incluyó a pacientes con daño orgánico específico, razón por la cual se restó certeza por información indirecta.
- i. Escasa cantidad de pacientes
- j. Heterogeneidad entre las estimaciones de los estudios primarios.
- k. Información indirecta asumida en base a que el efecto de la intervención podría diferir entre adultos y niños.

Referencias

1. Fabbro de Suasnábar D, Arias E, Streiger M, Piacenza M, Ingaramo M, Del Barco M, Amicone N. Evolutive behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazole) and untreated chronic chagasic patients. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2000; 42 (2): 99-109.
2. Cataliotti F, Acquatella H. Comparación de la mortalidad durante seguimiento por 5 años en sujetos con enfermedad de Chagas crónica con y sin tratamiento de benznidazol. *Rev Pat Trop* 1998; 27 (supl.): 29-31.
3. Silveira CA, Castillo E, Castro C. Avaliação do tratamento específico para o *Trypanosoma cruzi* em crianças, na evolução da fase indeterminada. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2000; 33 (2): 191-196.
4. Gallerano RR, Sosa RR. Interventional study in the natural evolution of Chagas disease. Evaluation of specific antiparasitic treatment. Retrospective-prospective study of antiparasitic therapy. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba* 2000; 57 (2): 135-162.
5. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, Postan M, Armenti A. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144 (10): 724-734.
6. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994; 127 (1): 151-162.
7. Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, del Barco M, Amicone NA. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe city (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40 (1): 1-10.
8. Coura JR, De Abreu LL, Willcox HP, Petana W. Estudo comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I. Avaliação preliminar. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30 (2): 139-144.
9. Riarte A, Velázquez E, Prado N, Schijman AG, Ramírez JC, De Rissio AM, Hernández Y, Esteva M, Luna C, Sinagra A, Ruiz AM. TRAENA: TRATamiento EN pacientes Adultos. Una evaluación preliminar de un ensayo clínico aleatorizado con Benznidazol en la enfermedad de Chagas crónica. Simposio: VIII Taller sobre Enfermedad de Chagas Importada (Barcelona, IS GLOBAL/CRESIB: 2012).
10. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, Del Carmen Bangher M, Cuneo C, Milesi R, Mallagray M, Apt W, Beloscar J, Gascon J, Molina I, Echeverria LE, Colombo H, Perez-Molina JA, Wyss F, Meeks B, Bonilla LR, Gao P, Wei B, McCarthy M, Yusuf S; STOP-CHAGAS Investigators. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic *T. cruzi* Carriers. *J Am Coll Cardiol* 2017; 28; 69 (8): 939-947.

11. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, Villena E, Quiroz R, Bonilla R, Britto C, Guhl F, Velazquez E, Bonilla L, Meeks B, Rao-Melacini P, Pogue J, Mattos A, Lazdins J, Rassi A, Connolly SJ, Yusuf S; BENEFIT Investigators. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373 (14): 1295-1306.
12. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59 (4): 526-529.
13. Andrade AL, Martelli CM, Oliveira RM, Silva SA, Aires AI, Soussumi LM, Covas DT, Silva LS, Andrade JG, Travassos LR, Almeida IC. Short report: benznidazole efficacy among *Trypanosoma cruzi*-infected adolescents after a six-year follow-up. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71 (5): 594-597.

Cuadro de resumen de resultados (SOF) 10.

Tratamiento en niños

Desenlaces	Número de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados* (IC 95%)	
				Riesgo con placebo	Diferencia del riesgo con los tripanocidas
Negativización de la serología (2-3 años)	447 (2 ECA) ^{1,2,d}	⊕⊕⊕⊕ MODERADO ^{c,e}	RR 2,41 (1,16-5,02)	Población estudio	
				229 por 1000 ^d	323 más por 1000 (37 más a 922 más)
Progresión o desarrollo de miocardiopatía	129 (1 ECA) ^{1,a}	⊕⊕⊕⊕ BAJA ^{b,c}	No estimable	Población estudio	
				0 por 1000 ^a	0 menos por 1000 (0 menos a 0 menos)
Negativización precoz de la parasitemia (1-2 meses)	106 (1 ECA) ^{2,d}	⊕⊕⊕⊕ MODERADO ^c	RR 1,69 (1,33-2,16)	Población estudio	
				176 por 1000 ^d	122 más por 1000 (58 más a 205 más)
Retirada del tratamiento debido a los efectos adversos	235 (2 ECA) ^{1,2,f}	⊕⊕⊕⊕ MODERADO ^g	RR 0,55 (0,22-1,41)	Población estudio	
				95 por 1000 ^f	43 menos por 1000 (74 menos a 39 más)

IC: intervalo de confianza; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Tasa de eventos en la rama de control del estudio de Andrade y cols. Media de seguimiento: 6 años.
- Escaso tiempo de seguimiento.
- Escasa cantidad de pacientes.
- Promedio de la tasa de eventos en la rama control de los estudios incluidos.
- Heterogeneidad en las estimaciones de los estudios.
- Promedio de la tasa de eventos en la rama control de los estudios incluidos. Mediana de seguimiento: 5 años.
- El intervalo de confianza incluye la posibilidad de beneficios y perjuicios clínicamente relevantes.

Referencias

- Andrade AL, Martelli CM, Oliveira RM, Silva SA, Aires AI, Soussumi LM, Covas DT, Silva LS, Andrade JG, Travassos LR, Almeida IC. Short report: benznidazole efficacy among Trypanosoma cruzi-infected adolescents after a six-year follow-up. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71 (5): 594-597.
- Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59 (4): 526-529.
- De Andrade AL, Zicker F, De Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, De Andrade SS, De Andrade JG, Martelli CM. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early Trypanosoma cruzi infection. *Lancet* 1996; 348 (9039): 1407-1413.

Cuadro de resumen de resultados (SOF) 11.

Tratamiento en niñas y mujeres en edad fértil

Desenlaces	Número de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados* (IC 95%)	
				Riesgo con placebo	Diferencia del riesgo con los tripanocidas
Transmisión vertical	735 (4 estudios observacionales) ¹⁻⁴	⊕⊕⊕⊕ MODERADO ^d	OR 0,07 (0,02-0,30)	Bajo	
				20 por 1000 ^a	19 menos por 1000 (20 menos a 14 menos)
				Alto	
				50 por 1000 ^b	46 menos por 1000 (49 menos a 34 menos)
				Población estudio	
				147 por 1000	135 menos por 1000 (143 menos a 98 menos)
Efectos adversos fetales	0 (4 estudios observacionales) ¹⁻⁴	-	-	Ninguno de los estudios analizados comunica efectos adversos fetales en las mujeres que recibieron tratamiento antiparasitario.	
Retirada del tratamiento debido a los efectos adversos: adultos	3697 (4 ECA) ^{5-7,9}	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 5,71 (2,46-13,29)	Población estudio	
				33 por 1000 ^c	157 más por 1000 (49 más a 409 más)
Retirada del tratamiento debido a los efectos adversos: niños	235 (2 ECA) ^{8,10,f}	⊕⊕⊕⊕ MODERADO ^e	RR 0,55 (0,22-1,41)	Población estudio	
				95 por 1000 ^c	43 menos por 1000 (74 menos a 39 más)

IC: intervalo de confianza; ECA: ensayo controlado aleatorizado; OR: razón de probabilidades (odds ratio); RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. Tasa de eventos comunicada en: Martins-Melo FR, Lima MS, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas Disease in Pregnant Women and Congenital Transmission of Trypanosoma Cruzi in Brazil: A Systematic Review and Meta-Analysis. Trop Med Int Health 2014; 19 (8): 943-957.
- b. Tasa de eventos presentada en: Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. 2014. Frequency of the Congenital Transmission of Trypanosoma Cruzi: A Systematic Review and Meta-Analysis. BJOG 2013; 121 (1): 22-33.
- c. Promedio de la tasa de eventos en la rama control de los estudios incluidos. Mediana de seguimiento: 4-5 años.
- d. Se incrementó la certeza por la gran magnitud del efecto de la intervención.
- e. El intervalo de confianza incluye la posibilidad de beneficios y perjuicios clínicamente relevantes.

Referencias

1. Murcia L, Simón M, Carrilero B, Roig M, Segovia M. Treatment of Infected Women of Childbearing Age Prevents Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection by Eliminating the Parasitemia Detected by PCR. *J Infect Dis* 2017; 215 (9): 1452-1458.
2. Murcia L, Carrilero B, Muñoz-Dávila MJ, Thomas MC, López MC, Segovia M. Risk Factors and Primary Prevention of Congenital Chagas Disease in a Nonendemic Country. *Clin Infect Dis* 2013; 56 (4): 496-502.
3. Álvarez MG, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Viotti R. Prevention of congenital Chagas disease by Benznidazole treatment in reproductive-age women. An observational study. *Acta Trop* 2017; 174: 149-152.
4. 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; 8 (11): e3312.
5. Riarte A, Velázquez E, Prado N, Schijman AG, Ramírez JC, De Rissio AM, Hernández Y, Esteva M, Luna C, Sinagra A, Ruiz AM. TRAENA: TRATamiento EN pacientes Adultos. Una evaluación preliminar de un ensayo clínico aleatorizado con Benznidazolén la enfermedad de Chagas crónica. Simposio: VIII Taller sobre Enfermedad de Chagas Importada (Barcelona, IS GLOBAL/CRESIB: 2012).
6. Coura JR, De Abreu LL, Willcox HP, Petana W. Estudo comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I. Avaliação preliminar. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30 (2): 139-144.
7. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, Del Carmen Bangher M, Cuneo C, Milesi R, Mallagray M, Apt W, Beloscar J, Gascon J, Molina I, Echeverria LE, Colombo H, Perez-Molina JA, Wyss F, Meeks B, Bonilla LR, Gao P, Wei B, McCarthy M, Yusuf S; STOP-CHAGAS Investigators. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic *T. Cruzii* Carriers. *J Am Coll Cardiol* 2017; 28; 69 (8): 939-947.
8. De Andrade AL, Zicker F, De Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, De Andrade SS, De Andrade JG, Martelli CM. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996; 348 (9039): 1407-1413.
9. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, Villena E, Quiroz R, Bonilla R, Britto C, Guhl F, Velazquez E, Bonilla L, Meeks B, Rao-Melacini P, Pogue J, Mattos A, Lazdins J, Rassi A, Connolly SJ, Yusuf S; BENEFIT Investigators. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373 (14): 1295-1306.
10. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole

in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59 (4): 526-529.

Cuadro de resumen de resultados (SOF) 12.

Tratamiento en adultos con daño orgánico específico

Desenlaces	Número de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados* (IC 95%)	
				Riesgo con placebo	Diferencia del riesgo con los tripanocidas
Mortalidad	2854 (1 ECA) ^{1,a}	⊕⊕⊕⊙ MODERADO ^b	OR 0,94 (0,78-1,14)	Población estudio	
				181 por 1000 ^a	9 menos por 1000 (34 menos a 20 más)
				Bajo	
				20 por 1000 ^c	1 menos por 1000 (4 menos a 3 más)
Progresión de la miocardiopatía	2854 (1 ECA) ^{1,a}	⊕⊕⊕⊙ MODERADO ^b	OR 0,88 (0,67-1,15)	Población estudio	
				86 por 1000 ^a	10 menos por 1000 (27 menos a 12 más)
Negativización de la parasitemia (final del tratamiento) Evaluado con: PCR	1175 (1 ECA) ²	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 1,98 (1,75-2,24)	Población estudio	
				335 por 1000	328 más por 1000 (251 más a 415 más)
Retirada del tratamiento debido a los efectos adversos	3697 (4 ECA) ¹⁻⁴	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 5,71 (2,46-13,29)	Población estudio	
				33 por 1000 ^d	157 más por 1000 (49 más a 409 más)
Efectos adversos serios	2911 (2 ECA) ^{1,2}	La incidencia de todos los efectos adversos serios con el benznidazol fue de entre el 8,3% y el 10%. Los más frecuentes fueron: erupciones cutáneas (4,1%), síntomas gastrointestinales (4,1%), neuropatías (1,8%) y leucopenia (1,0%).			

IC: intervalo de confianza; ECA: ensayo controlado aleatorizado; OR: razón de probabilidades (odds ratio); RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. Promedio de la tasa de eventos en la rama de control del estudio analizado. Mediana de seguimiento: 5,4 años.
- b. El intervalo de confianza incluye la posibilidad de beneficios y perjuicios clínicamente relevantes.
- c. Tasa anual de mortalidad comunicada por Cucunubá y cols: Cucunubá ZM, Okuwoga O, Basáñez MG, Nouvellet P. Increased Mortality Attributed to Chagas Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Parasit Vectors* 2016; 9: 42.
- d. Promedio de la tasa de eventos en la rama de control del estudio analizado. Mediana de seguimiento: 4 años.
- e. Pérdida de seguimiento.

Referencias

1. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, Villena E, Quiroz R, Bonilla R, Britto C, Guhl F, Velazquez E, Bonilla L, Meeks B, Rao-Melacini P, Pogue J, Mattos A, Lazdins J, Rassi A, Connolly SJ, Yusuf S; BENEFIT Investigators. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373 (14): 1295-1306.
2. Riarte A, Velázquez E, Prado N, Schijman AG, Ramírez JC, De Rissio AM, Hernández Y, Esteva M, Luna C, Sinagra A, Ruiz AM. TRAENA: TRAtamiento EN pacientes Adultos. Una evaluación preliminar de un ensayo clínico aleatorizado con Benznidazolen la enfermedad de Chagas crónica. Simposio: VIII Taller sobre Enfermedad de Chagas Importada (Barcelona, IS GLOBAL/CRESIB: 2012.
3. Coura JR, De Abreu LL, Willcox HP, Petana W. Estudo comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I. Avaliação preliminar. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30 (2): 139-144.
4. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, Del Carmen Bangher M, Cuneo C, Milesi R, Mallagray M, Apt W, Beloscar J, Gascon J, Molina I, Echeverria LE, Colombo H, Perez-Molina JA, Wyss F, Meeks B, Bonilla LR, Gao P, Wei B, McCarthy M, Yusuf S; STOP-CHAGAS Investigators. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic T. *Cruzi Carriers. J Am Coll Cardiol* 2017; 28; 69 (8): 939-947.

Cuadro de resumen de resultados (SOF) 13.

Tratamiento en la infección aguda

Resultado Número de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC 95%)			Certeza	Qué pasa
				Diferencia		
Negativización de la serología Seguimiento: 20 meses Número de participantes: 151 (1 estudio observacional) ¹¹	RR 25,5 (2,7-37,0) ^a	Bajo			⊕⊕⊕⊕ MODERADO ^{c,e}	El tratamiento tripanocida probablemente aumente la probabilidad de negativizar la serología.
		2,7% ^b	69,1% (7,3-100,0)	66,4% más (4,6 más a 97,6 más)		
Negativización de la parasitemia evaluada con: cualquier método Seguimiento: 1 año Número de participantes: (16 estudios observacionales) ¹⁻¹⁶	Se consideraron 16 estudios (n = 1087) Benznidazol: 89,66% (n = 466) Nifurtimox: 74,74% (n = 621)			-		
Negativización de la parasitemia Evaluado con: xenodiagnóstico Seguimiento: 1 año Número de participantes: (14 estudios) ^{1-7,10-16}	Se consideraron 14 estudios (n = 1020) Benznidazol: 87,25% (n = 428) Nifurtimox: 73,52% (n = 592) Chagas congénito: Benznidazol: 77,08% Nifurtimox: 77,36%			-		
Negativización de la serología Evaluado con: cualquier método Seguimiento: 2-3 años Número de participantes: (21 estudios) ^{1-8,10-18-22}	Se consideraron 21 estudios (n = 1600) Benznidazol: 50,33% (n = 540) Nifurtimox: 60,00% (n = 1060)			-		
Negativización de la serología Evaluado con: fijación de complemento Seguimiento: 2-3 años Número de participantes: (6 estudios) ^{1,2,4,5,7,11}	Se consideraron 6 estudios (n = 484) Benznidazol: 88,59% (n = 149) Nifurtimox: 77,96% (n = 335)			-		
Efectos adversos severos	Véase cuadro adjunto (anexo 8)			-		

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Grados de certeza acerca de la evidencia, conforme al sistema GRADE

Alta: Hay mucha confianza en que el efecto verdadero quede cerca del efecto estimado.

Moderada: Hay una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto verdadero quede cerca del efecto estimado, pero hay una posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Baja: La confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto verdadero puede ser sustancialmente diferente del efecto estimado.

Muy baja: Se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto verdadero sea sustancialmente diferente al efecto estimado.

Explicaciones

- a. IC 95% estimado ya que no hubo eventos en la rama control.
- b. Riesgo basal estimado a partir del efecto observado, ya que no hubo eventos en la rama control.
- c. Escasa cantidad de eventos.
- d. Estudios de una rama.
- e. Gran magnitud de efecto.

Referencias

1. Fernández JJ, Cedillos RA, Godoy GA. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con Bay 2502. *Bol Chil Parasitol* 1969; 24 (1-2L): 52-53.
2. Rubio M, Donoso F. Enfermedad de Chagas en niños y tratamiento con Bay 2502. *Bol Chile Parasitol* 1969; 24: 43-48.
3. Bocca-Tourres CL. La enfermedad de Chagas en período agudo y su tratamiento con el Bay 2502. *Bol Chile Parasitol* 1969; 24: 24-27.
4. Lugones H, Peralta F, Canal Feijóo D, Marteleur A. Evolución de la sintomatología clínica y la función hepática en la enfermedad de Chagas agudo tratada con Bay 2502. *Bol Chile Parasitol* 1969; 24: 19-24.
5. Barclay CA, Cerisola JA, Lugones H, Ledesma O, López Silva J, Mouzo G. Aspectos farmacológicos y resultados terapéuticos del benznidazol en el tratamiento de la infección chagásica. *La Prensa Médica Argentina* 1978; 65: 239-244.
6. Moya PR, Paolasso RD, Blanco S, Lapasset M, Sanmartino C, Baso B, Moretti E, Cura D. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con nifurtimox durante los primeros meses de vida. *Medicina* 1985; 45: 553-558.
7. Ferreira HO. Tratamiento específico na fase aguda da doença de Chagas. *Jornal de Pediatria* 1988; 64: 126-128.
8. Russomando G, De Tomassone MM, De Guillen I, Acosta N, Vera N, Almiron M, Candia N, Calcena MF, Figueredo A. Treatment of Congenital Chagas' Disease Diagnosed and Followed up by the Polymerase Chain Reaction. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59 (3): 487-91.
9. Blanco SB, Segura EL, Gürtler RE. El control de la transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi* en la Argentina. *Medicina (B Aires)* 1999; 59 (supl. 2): 138-142.
10. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol* 1997; 60 (1): 49-54.
11. Cerisola JA. Evolución serológica de pacientes con enfermedad de Chagas aguda tratados con Bay 2505. *Boletín Chileno de Parasitología* 1969; 24: 54-59.
12. Rassi A, Ferreira H. Tentativas de tratamento específico da fase aguda da doença de Chagas com nitrofuranos em esquemas de duração prolongada. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1971; 5: 235-262.

13. Cerisola JA, Barclay CA, Lugones H, Ledesma O. Results of the anti-T.cruzi activity of RO 7-1051 in man. *Chemotherapy* 1975; 6: 79-85.
14. Prata A, Macêdo V, Porto G, Santos I, Cerisola JA, Silva N. Tratamento da Doença de Chagas pelo Nifurtimox (Bayer 2502). *Rev Soc Bras Med Trop* 1975; 9 (6): 297-307.
15. Pinto AY, Ferreira AG Jr, Valente VC, Harada GS, Valente SA. Urban outbreak of acute Chagas disease in Amazon region of Brazil: four-year follow-up after treatment with benznidazole. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 25 (1): 77-83.
16. Pinto AY, Valente VC, Coura JR, Valente SA, Junqueira AC, Santos LC, Ferreira AG Jr, De Macedo RC. Clinical follow-up of responses to treatment with benznidazol in Amazon: a cohort study of acute Chagas disease. *PLoS One* 2013; 8 (5): e64450.
17. Dias JCP. Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil: estudo clínico-epidemiológico a partir da fase aguda, entre 1940 e 1982. Tesis doctoral presentada en la Universidad Federal de Minas Gerais, Facultad de Medicina, 1982.
18. Blanco SB, Segura EL, Cura EN, Chuit R, Tulián L, Flores I, Garbarino G, Villalonga JF, Gürtler RE. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina. *Trop Med Int Health* 2000; 5 (4): 293-301.
19. Altcheh J, Corral R, Biancardi MA, Freilij H. Anticuerpos anti-F2/3 como marcadores de curación en niños con infección congénita por *Trypanosoma cruzi*. *Medicina (B Aires)* 2003; 63 (1): 37-40.
20. Bastos CJ, Aras R, Mota G, Reis F, Dias JP, De Jesus RS, Freire MS, De Araújo EG, Prazeres J, Grassi MF. Clinical outcomes of thirteen patients with acute chagas disease acquired through oral transmission from two urban outbreaks in northeastern Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4 (6): e711.
21. Cancado, JR. Long term evaluation of etiological treatment of chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2002; 44 (1): 29-37.
22. Inglessis I, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Parada H, Pacheco JA, Carrasco HR. Clinical, parasitological and histopathologic follow-up studies of acute Chagas patients treated with benznidazole. *Arch Inst Cardiol Mex* 1998; 68 (5): 405-410.

Cuadro de resultados (SOF) 14.

Benznidazol frente al nifurtimox en la infección aguda

Desenlaces	Número de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Impacto
Negativización de la parasitemia Evaluado con: cualquier método Seguimiento: 1 año	(16 estudios) ¹⁻¹⁶	-	Se consideraron 16 estudios ($n = 1149$): Benznidazol: 89,66% ($n = 528$) Nifurtimox: 74,74% ($n = 621$)
Negativización de la parasitemia Evaluado con: xenodiagnóstico Seguimiento: 1 año	(14 estudios) ^{1-7,10-16}	-	Se consideraron 14 estudios ($n = 1020$): Benznidazol: 87,25% ($n = 428$) Nifurtimox: 73,52% ($n = 592$) Chagas congénito: Benznidazol: 77,08% Nifurtimox: 77,36%
Negativización de la serología Evaluado con: cualquier método Seguimiento: 2-3 años	(21 estudios) ^{1-8,10-22}	-	Se consideraron 21 estudios ($n = 1600$): Benznidazol: 50,33% ($n = 540$) Nifurtimox: 60,00% ($n = 1.060$)
Negativización de la serología Evaluado con: fijación de complemento Seguimiento: 2-3 años	(6 estudios) ^{1,2,4,5,7,11}	-	Se consideraron 6 estudios ($n = 484$): Benznidazol: 88,59% ($n = 149$) Nifurtimox: 77,96% ($n = 335$)
Efectos adversos severos	-	-	Véase anexo 8.

Referencias

1. Fernández JJ, Cedillos RA, Godoy GA. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con Bay 2502. *Bol Chil Parasitol* 1969; 24 (1-2L): 52-53.
2. Rubio M, Donoso F. Enfermedad de Chagas en niños y tratamiento con Bay 2502. *Bol Chile Parasitol* 1969; 24: 43-48.
3. Bocca-Tourres CL. La enfermedad de Chagas en período agudo y su tratamiento con el Bay 2502. *Bol Chile Parasitol* 1969; 24: 24-27.
4. Lugones H, Peralta F, Canal Feijóo D, Marteleur A. Evolución de la sintomatología clínica y la función hepática en la enfermedad de Chagas agudo tratada con Bay 2502. *Bol Chile Parasitol* 1969; 24: 19-24.
5. Barclay CA, Cerisola JA, Lugones H, Ledesma O, López Silva J, Mouzo G. Aspectos farmacológicos y resultados terapéuticos del benznidazol en el tratamiento de la infección chagásica. *La Prensa Médica Argentina* 1978; 65: 239-244.
6. Moya PR, Paolasso RD, Blanco S, Lapasset M, Sanmartino C, Baso B, Moretti E, Cura D. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con nifurtimox durante los primeros meses de vida. *Medicina* 1985; 45: 553-558.
7. Ferreira HO. Tratamiento específico na fase aguda da doença de Chagas. *Jornal de Pediatria* 1988; 64: 126-128.
8. Russomando G, De Tomassone MM, De Guillen I, Acosta N, Vera N, Almiron M, Candia N, Calcena MF, Figueredo A. Treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59 (3): 487-491.
9. Blanco SB, Segura EL, Gürtler RE. El control de la transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi* en la Argentina. *Medicina (B Aires)* 1999; 59 (supl. 2): 138-142.
10. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol* 1997; 60 (1): 49-54.
11. Cerisola JA. Evolución serológica de pacientes con enfermedad de Chagas aguda tratados con Bay 2505. *Boletín Chileno de Parasitología* 1969; 24: 54-59.
12. Rassi A, Ferreira H. Tentativas de tratamento específico da fase aguda da doença de Chagas com nitrofuranos em esquemas de duração prolongada. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1971; 5: 235-262.
13. Cerisola JA, Barclay CA, Lugones H, Ledesma O. Results of the anti-T.cruzi activity of RO 7-1051 in man. *Chemotherapy* 1975; 6: 79-85.
14. Prata A, Macêdo V, Porto G, Santos I, Cerisola JA, Silva N. Tratamiento da Doença de Chagas pelo Nifurtimox (Bayer 2502). *Rev Soc Bras Med Trop* 1975; 9 (6): 297-307.
15. Pinto AY, Ferreira AG Jr, Valente VC, Harada GS, Valente SA. Urban outbreak of acute Chagas disease in Amazon region of Brazil: four-year follow-up after treatment with benznidazole. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 25 (1): 77-83.
16. Pinto AY, Valente VC, Coura JR, Valente SA, Junqueira AC, Santos LC, Ferreira AG Jr, De Macedo RC. Clinical follow-up of responses to treatment with benznidazol in Amazon: a cohort study of acute Chagas disease. *PLoS One* 2013; 27; 8 (5): e64450.
17. Dias JCP. Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil: estudo clínico-epidemiológico a partir da fase aguda, entre 1940 e 1982. Tesis doctoral presentada en la Universidad Federal de Minas Gerais, Facultad de Medicina, 1982.
18. Blanco SB, Segura EL, Cura EN, Chuit R, Tulián L, Flores I, Garbarino G, Villalonga JF, Gürtler RE. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina. *Trop Med Int Health* 2000; 5 (4): 293-301.
19. Altcheh J, Corral R, Biancardi MA, Freilij H. Anticuerpos anti-F2/3 como marcadores de curación en niños con infección congénita por *Trypanosoma cruzi*. *Medicina (B Aires)* 2003; 63 (1): 37-40.
20. Bastos CJ, Aras R, Mota G, Reis F, Dias JP, De Jesus RS, Freire MS, De Araújo EG, Prazeres J, Grassi MF. Clinical outcomes of thirteen patients with acute chagas disease acquired through oral transmission from two urban outbreaks in northeastern Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4 (6): e711.
21. Cancado, JR. Long term evaluation of etiological treatment of chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2002; 44 (1): 29-37.
22. Inglessis I, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Parada H, Pacheco JA, Carrasco HR. Clinical, parasitological and histopathologic follow-up studies of acute Chagas patients treated with benznidazole. *Arch Inst Cardiol Mex* 1998; 68 (5): 405-410.

Cuadro de resultados (SOF) 15.

Benznidazol frente al nifurtimox en la infección crónica

Desenlaces	Número de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados* (IC 95%)	
				Riesgo con nifurtimox	Diferencia del riesgo con benznidazol
Progresión o desarrollo de miocardiopatía Observaciones	294 (2 estudios observacionales) ^{1,2,a}	⊕○○○ MUY BAJA ^b	OR 0,43 (0,16-1,11)	Población estudio	
				94 por 1000 ^a	51 menos por 1000 (77 menos a 9 más)
Negativización precoz de la parasitemia (1-2 meses) Observaciones	226 (1 estudio observacional) ²	⊕○○○ MUY BAJA ^b	OR 1,94 (0,36-10,57)	Población estudio	
				760 por 1000	100 más por 1000 (227 menos a 211 más)
Negativización precoz de la parasitemia (1-2 meses) Aleatorizado	53 (1 ECA) ³	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d,e}	OR 0,10 (0,01-0,83)	Población estudio	
				84 por 1000	75 menos por 1000 (83 menos a 13 menos)
Negativización de la serología (2-3 años) Observaciones	226 (5 estudios observacionales) ^{2,f}	⊕○○○ MUY BAJA ^b	OR 1,88 (0,36-9,90)	Población estudio	
				21 por 1000 ⁱ	18 más por 1000 (13 menos a 153 más)
Retirada del tratamiento debido a efectos adversos Observaciones	294 (4 estudios observacionales) ^{1,2,a}	⊕○○○ MUY BAJA ^b	OR 0,85 (0,47-1,55)	Población estudio	
				195 por 1000 ^a	24 menos por 1000 (93 menos a 78 más)
Retirada del tratamiento debido a efectos adversos Aleatorizados	53 (1 ECA) ^{3,g}	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	OR 0,31 (0,07-1,33)	Población estudio	
				296 por 1000 ^g	181 menos por 1000 (268 menos a 63 más)

IC: intervalo de confianza; ECA: ensayo controlado aleatorizado; OR: razón de probabilidades (odds ratio).

Explicaciones

- Promedio de la tasa de eventos en la rama control de los estudios incluidos. Mediana de seguimiento: 6 años.
- El intervalo de confianza incluye la posibilidad de beneficios y perjuicios clínicamente relevantes.
- La dosis de nifurtimox fue menor que la habitualmente recomendada.
- El estudio presenta la tasa de xenodiagnóstico negativo del total de muestras analizadas; no se desglosan los datos por paciente.
- Escasa cantidad de eventos.
- Promedio de la tasa de eventos en la rama control de los estudios incluidos. Media de seguimiento: 10 años.
- Promedio de la tasa de eventos en la rama control de los estudios incluidos. Media de seguimiento: 30 días.

Referencias

- Fabbro de Suasnábar D, Arias E, Streiger M, Piacenza M, Ingaramo M, Del Barco M, Amicone N. Evolutive behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazole) and untreated chronic chagasic patients. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2000; 42 (2): 99-109.
- Gallerano RR, Sosa RR. Interventional study in the natural evolution of Chagas disease. Evaluation of specific antiparasitic treatment. Retrospective-prospective study of antiparasitic therapy. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba* 2000; 57 (2): 135-162.
- Coura JR, De Abreu LL, Willcox HP, Petana W. Estudio comparativo controlado con empleo de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I. Avaliação preliminar. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30 (2): 139-144.

Anexo 5

Cuadros GRADE de evidencia a recomendaciones

Marco de referencia 1. ELISA frente al estándar de diagnóstico

Evaluación

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Problema	¿El problema es una prioridad? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe	El panel seleccionó la pregunta como una prioridad. Se consideró la posibilidad de reemplazar el estándar de diagnóstico (positividad en dos pruebas serológicas, típicamente ELISA, HAI e IFI) por una sola prueba.	
Exactitud de la prueba	¿Qué tan exacta es la prueba? <input type="radio"/> Muy poco exacta <input type="radio"/> Poco exacta <input type="radio"/> Exacta <input checked="" type="radio"/> Muy exacta <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe	Véase el anexo 4, SOF 1, 4, 5.	Existe variabilidad en los diferentes kits. La sensibilidad de algunos llega al 100% (anexo 6). El panel reconoce que puede existir variabilidad en los resultados y en las recomendaciones si se utilizan tests con mayor o menor precisión.
Efectos deseables	¿Qué tan importantes son los efectos deseables previstos? <input checked="" type="radio"/> Triviales <input type="radio"/> Poco importantes <input type="radio"/> Moderadamente importantes <input type="radio"/> Muy importantes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe	Según la prevalencia, entre 0 y 1 pacientes más, de cada 1000, desarrollará daño orgánico específico, a los 10 años, como consecuencia del diagnóstico incorrecto.	El panel recalcó que existen efectos adicionales que son difíciles de cuantificar en este escenario, como el impacto del diagnóstico incorrecto sobre la transmisión vectorial y vertical.

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Efectos indeseables	<p>¿Qué tan importantes son los efectos indeseables previstos?</p> <p><input type="radio"/> Muy importantes</p> <p><input type="radio"/> Moderadamente importantes</p> <p><input checked="" type="radio"/> Poco importantes</p> <p><input type="radio"/> Triviales</p> <p><input type="radio"/> Varían</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	Según la prevalencia, entre 0 y 1 pacientes más, de cada 1000, desarrollará daño orgánico específico, a los 10 años, como consecuencia del diagnóstico incorrecto.	El panel recalcó que existen efectos adicionales que son difíciles de cuantificar en este escenario, como el impacto del diagnóstico incorrecto sobre la transmisión vectorial y vertical.
Certeza sobre la exactitud de la prueba	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre la exactitud de la prueba?</p> <p><input type="radio"/> Muy baja</p> <p><input type="radio"/> Baja</p> <p><input type="radio"/> Moderada</p> <p><input checked="" type="radio"/> Alta</p> <p><input type="radio"/> No se incluyó ningún estudio</p>	<p>El intervalo de sensibilidades y especificidades presentado en los distintos estudios varía en forma significativa. Sin embargo, dicha variabilidad podría explicarse por las diferencias observadas en los resultados de los distintos tests comerciales disponibles (véase el anexo 6.)</p> <p>Aunque se consideró que mayoría de los estudios incluidos en el análisis presentaban un riesgo elevado de sesgo, decidimos no restar certeza por riesgo de sesgo, ya que un análisis de sensibilidad en el que se incluyeron únicamente los estudios con riesgo bajo a moderado ($n = 17$) arrojó resultados similares a la estimación global (sensibilidad, 95,9%; especificidad, 98,7%).</p>	
Certeza sobre los efectos	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre los efectos de la prueba?</p> <p><input type="radio"/> Muy baja</p> <p><input checked="" type="radio"/> Baja</p> <p><input type="radio"/> Moderada</p> <p><input type="radio"/> Alta</p> <p><input type="radio"/> No se incluyó ningún estudio</p>	La confianza es baja fundamentalmente por la incertidumbre (baja certeza en la evidencia) relativa a la magnitud del impacto del tratamiento sobre el riesgo de daño orgánico específico a largo plazo (anexo 9). A efecto del presente análisis, para modelar el impacto de la intervención se utilizaron las estimaciones descritas por Sabino y cols. (1) (25% de riesgo de desarrollo de cardiopatía a los 10 años en pacientes no tratados) y Viotti y cols. (2) (reducción relativa del riesgo de desarrollo o progresión de daño orgánico específico del 80% con la indicación de tratamiento antiparasitario).	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Valores	<p>¿Existe una incertidumbre o variabilidad importantes acerca del valor que otorgan las personas a los principales resultados?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Hay incertidumbre o variabilidad importantes <input type="radio"/> Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes <input checked="" type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes <input type="radio"/> No hay incertidumbre ni variabilidad importantes 	<p>El juicio se sustentó en la opinión de los expertos, quienes consideraron que es poco probable que exista variabilidad en este escenario.</p>	
Balance de los efectos	<p>¿Un balance de los efectos deseables y los efectos indeseables favorece la intervención o la comparación?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	<p>El diagnóstico incorrecto de una proporción de pacientes (aunque sea pequeña) deriva en perjuicios, razón por la cual el panel juzgó que el balance favorece al estándar de diagnóstico.</p>	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Recursos necesarios	<p>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Los costos son elevados <input type="radio"/> Los costos son moderados <input type="radio"/> Los costos y los ahorros son insignificantes <input checked="" type="radio"/> Los ahorros son moderados <input type="radio"/> Los ahorros son grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe 	<p>Abras calcula ahorros de US\$ 4.516 por año en un centro hospitalario como consecuencia de utilizar una prueba diagnóstica (CMIA) en lugar de dos pruebas (3).</p> <p>Pirard estimó que los costos directos se reducirían aproximadamente a la mitad si se utilizara una prueba diagnóstica en lugar de dos (4).</p>	<p>Sospecha de enfermedad de Chagas: En este escenario los ahorros absolutos posiblemente no sean de gran magnitud, ya que la cantidad de pruebas a realizar no es muy grande.</p> <p>Rastreo en banco de sangre: En este escenario los ahorros son mayúsculos, ya que la cantidad de estudios a solicitar es muy elevada.</p> <p>Rastreo por encuestas seroepidemiológicas: En este escenario los ahorros son importantes, ya que la cantidad de estudios a solicitar es grande.</p>
Equidad	<p>¿Cuál sería la repercusión en lo que respecta a la equidad en materia de salud?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> La reduciría <input checked="" type="radio"/> Probablemente la reduciría <input type="radio"/> Probablemente no habría ninguna repercusión <input type="radio"/> Probablemente la aumentaría <input type="radio"/> La aumentaría <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	<p>El panel coincidió en que existe una población en desventaja: las personas que tienen menor probabilidad de acceso a intervenciones diagnósticas por diferencias socioeconómicas y geográficas.</p> <p>En un estudio en el que se evaluó el impacto de las condiciones socioeconómicas sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica, se señalan las siguientes variables como marcadores de buena evolución (5):</p> <p>Menor tiempo de residencia en área endémica: cociente de riesgos instantáneos (HR) = 0,97 [0,96-0,99]; $p = 0,004$.</p> <p>Menor índice de hacinamiento (HR = 0,82 [0,70-0,97]; $p = 0,022$).</p> <p>Mayor cobertura social (HR = 1,46 [1,01-2,09]; $p = 0,04$).</p> <p>Más años de educación (HR = 0,88 [0,80-0,97]; $p = 0,01$).</p>	<p>Sospecha de enfermedad de Chagas: La intervención reduciría la inequidad porque es más accesible, favoreciendo a las personas que tienen menor probabilidad de acceder al estándar de diagnóstico.</p> <p>Rastreo en banco de sangre: Sin impacto en la equidad.</p> <p>Rastreo por encuestas seroepidemiológicas: La intervención reduciría la inequidad porque es más accesible, facilitando la realización de este tipo de intervenciones y aumentando así la probabilidad de detectar individuos que de otra forma quedarían sin diagnóstico.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
aceptabilidad	<p>¿La intervención es aceptable para los interesados directos clave?</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe </p>	<p>El panel consideró que la intervención es aceptable en todos los escenarios planteados.</p>	
Factibilidad	<p>¿Es factible implementar la intervención?</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe </p>	<p>El panel consideró que la intervención es más fácilmente implementable que el comparador (estándar de diagnóstico) en todos los escenarios planteados.</p>	

Resumen de juicios

	Juicio						
Problema	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Exactitud de la prueba	Muy poco exacta	Poco exacta	Exacta	Muy exacta		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Triviales	Poco importantes	Moderadamente importantes	Muy importantes		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Muy importantes	Moderadamente importantes	Poco importantes	Triviales		Varía	No se sabe
Certeza sobre la exactitud de la prueba	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyó ningún estudio
Certeza sobre los efectos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyó ningún estudio
Valores	Hay incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay incertidumbre ni variabilidad importantes			
Balance de los efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos necesarios	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Equidad	La reduciría	Probablemente la reduciría	Probablemente no habría ninguna repercusión	Probablemente la aumentaría	La aumentaría	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Conclusiones

¿Debería usarse el ELISA como prueba única para diagnosticar la enfermedad de Chagas en sospecha/rastreo de Chagas?

Tipo de recomendación	Recomendación fuerte en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional en contra de la intervención <input checked="" type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación fuerte a favor de la intervención <input type="radio"/>
Recomendación	<p>El panel de la OPS sugiere el estándar de diagnóstico antes que el ELISA en pacientes con sospecha de enfermedad de Chagas (infección crónica) (recomendación condicional, basada en la baja certeza sobre los efectos de la intervención y la alta certeza sobre la precisión de la prueba).</p> <p>El panel de la OPS recomienda el ELISA antes que el estándar de diagnóstico para el tamizaje de la enfermedad de Chagas (infección crónica) en encuestas seroepidemiológicas (recomendación fuerte, basada en la baja certeza sobre los efectos de la intervención y la alta certeza sobre la precisión de la prueba).</p> <p>El panel de la OPS recomienda el ELISA antes que el estándar de diagnóstico en pacientes en tamizaje en servicio de hemoterapia para enfermedad de Chagas (infección crónica) solo cuando el kit adquirido tenga una sensibilidad superior al 99% (recomendación fuerte, basada en la alta certeza sobre la precisión de la prueba).</p>				
Justificación	<p>Sospecha de enfermedad de Chagas: El panel otorgó mayor peso a las consecuencias negativas de diagnosticar incorrectamente a una proporción de los pacientes evaluados que a los beneficios en términos de factibilidad de aplicación, así como a la mejoría en la equidad.</p> <p>Tamizaje en encuestas seroepidemiológicas: El panel otorgó mayor peso a la factibilidad de aplicación y a la mejoría en la equidad antes que a la posibilidad de diagnosticar inadecuadamente a algunos de los pacientes rastreados. Teniendo en cuenta la incertidumbre sobre el efecto de la intervención (no queda claro que esta sea significativamente menos efectiva en términos de desenlaces clínicamente relevantes) y la certeza sobre mejores posibilidades de implementación del ELISA como prueba única, el panel decidió emitir una recomendación fuerte.</p> <p>Tamizaje en servicio de hemoterapia: El panel otorgó un peso importante a la reducción de los costos. Sin embargo, el panel recalcó las implicaciones negativas de diagnosticar incorrectamente como sano a un paciente con enfermedad de Chagas en este escenario, por lo que decidió emitir la recomendación solo en los casos en que se pueda asegurar que la prueba de ELISA sea particularmente sensible. La certeza global en la evidencia, para este escenario, fue juzgada como alta, ya que el desenlace más relevante es la transmisión transfusional de la infección y se considera que la precisión de la prueba es un sustituto adecuado de este desenlace.</p>				

Consideraciones sobre los subgrupos	
Consideraciones sobre la implementación	Debe tenerse en cuenta la variabilidad en la precisión de los distintos tests disponibles en el momento de implementar.
Seguimiento y evaluación	
Prioridades en cuanto a la investigación	

Resumen de referencias

1. Sabino EC, Ribeiro AL, Lee TH, Oliveira CL, Carneiro-Proietti AB, Antunes AP, Menezes MM, Ianni BM, Salemi VM, Nastari L, Fernandes F, Sachdev V, Carrick DM, Deng X, Wright D, González TT, Murphy EL, Custer B, Busch MP; Chagas Study Group of the NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II, International Component. Detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood by PCR is associated with Chagas cardiomyopathy and disease severity. *Eur J Heart Fail* 2015; 17 (4): 416-23.
2. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, Postan M, Armenti A. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144 (10): 724-734.
3. Abras A, Gállego M, Llovet T, Tebar S, Herrero M, Berenguer P, Ballart C, Martí C, Muñoz C. Serological Diagnosis of Chronic Chagas Disease: Is It Time for a Change? *J Clin Microbiol* 2016; 54 (6): 1566-1572.
4. Pirard M, Iihoshi N, Boelaert M, Basanta P, López F, Van der Stuyft P. The validity of serologic tests for *Trypanosoma cruzi* and the effectiveness of transfusional screening strategies in a hyperendemic region. *Transfusion* 2005; 45 (4): 554-561.
5. Viotti R, Vigliano CA, Álvarez MG, Lococo BE, Petti MA, Bertocchi GL, Armenti AH. El impacto de las condiciones socioeconómicas en la evolución de la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62 (11): 1224-1232.

Marco de referencia 2. ICT frente al estándar de diagnóstico

Evaluación

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Problema	<p>¿El problema es una prioridad?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input checked="" type="radio"/> Sí</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel seleccionó la pregunta como una prioridad. Se consideró la posibilidad de reemplazar el estándar de diagnóstico (dos pruebas serológicas, típicamente ELISA, HAI e IFI) por una sola prueba.</p>	
Exactitud de la prueba	<p>¿Qué tan exacta es la prueba?</p> <p><input type="radio"/> Muy poco exacta</p> <p><input type="radio"/> Poco exacta</p> <p><input checked="" type="radio"/> Exacta</p> <p><input type="radio"/> Muy exacta</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>Véase el anexo 4, SOF 2, 4.</p>	
Efectos deseables	<p>¿Qué tan importantes son los efectos deseables previstos?</p> <p><input checked="" type="radio"/> Triviales</p> <p><input type="radio"/> Poco importantes</p> <p><input type="radio"/> Moderadamente importantes</p> <p><input type="radio"/> Muy importantes</p> <p><input type="radio"/> Varían</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>Según la prevalencia, entre 0 y 3 pacientes más, de cada 1000, desarrollarán daño orgánico específico, a los 10 años, como consecuencia del diagnóstico incorrecto.</p>	<p>El panel recalcó que existen efectos adicionales que son difíciles de cuantificar en este escenario, como el impacto del diagnóstico incorrecto sobre la transmisión vectorial y vertical.</p>
Efectos indeseables	<p>¿Qué tan importantes son los efectos indeseables previstos?</p> <p><input type="radio"/> Muy importantes</p> <p><input type="radio"/> Moderadamente importantes</p> <p><input checked="" type="radio"/> Poco importantes</p> <p><input type="radio"/> Triviales</p> <p><input type="radio"/> Varían</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>Según la prevalencia, entre 0 y 3 pacientes más, de cada 1000, desarrollarán daño orgánico específico, a los 10 años, como consecuencia del diagnóstico incorrecto.</p>	<p>El panel recalcó que existen efectos adicionales que son difíciles de cuantificar en este escenario, como el impacto del diagnóstico incorrecto sobre la transmisión vectorial y vertical.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Certeza sobre la exactitud de la prueba	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre la exactitud de la prueba?</p> <p><input type="radio"/> Muy baja</p> <p><input type="radio"/> Baja</p> <p><input checked="" type="radio"/> Moderada</p> <p><input type="radio"/> Alta</p> <p><input type="radio"/> No se incluyó ningún estudio</p>	<p>El intervalo de sensibilidades descrito en los distintos estudios varía en forma significativa, lo que determinó la existencia de inconsistencia. Estas diferencias no parecen explicarse por los resultados del análisis de los distintos tests comerciales disponibles (anexo 6).</p>	
Certeza sobre los efectos	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre los efectos de la prueba?</p> <p><input type="radio"/> Muy baja</p> <p><input checked="" type="radio"/> Baja</p> <p><input type="radio"/> Moderada</p> <p><input type="radio"/> Alta</p> <p><input type="radio"/> No se incluyó ningún estudio</p>	<p>La confianza es baja, fundamentalmente por la incertidumbre (baja certeza en la evidencia) relativa a la magnitud del impacto del tratamiento sobre el riesgo de daño orgánico específico a largo plazo (anexo 9). A efectos del presente análisis, para modelar el impacto de la intervención se utilizaron las estimaciones presentadas por Sabino y cols. (1) (25% de riesgo de desarrollo de cardiopatía a los 10 años en pacientes no tratados) y Viotti y cols. (2) (reducción relativa del riesgo de desarrollo o progresión de daño orgánico específico del 80% con la indicación de tratamiento antiparasitario).</p>	
Valores	<p>¿Existe una incertidumbre o variabilidad importantes acerca del valor que otorgan las personas a los principales resultados?</p> <p><input type="radio"/> Hay incertidumbre o variabilidad importantes</p> <p><input type="radio"/> Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes</p> <p><input type="radio"/> No hay incertidumbre ni variabilidad importantes</p>	<p>El juicio se sustentó en la opinión de los expertos, quienes consideraron que es poco probable que exista variabilidad en este escenario.</p>	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Balance de los efectos	<p>¿Un balance de los efectos deseables y los efectos indeseables favorece la intervención o la comparación?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	<p>El diagnóstico incorrecto de una proporción de pacientes (aunque sea pequeña) deriva en perjuicios, razón por la cual el panel juzgó que el balance favorece al estándar de diagnóstico.</p>	
Recursos necesarios	<p>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Los costos son elevados <input checked="" type="radio"/> Los costos son moderados <input type="radio"/> Los costos y los ahorros son insignificantes <input type="radio"/> Los ahorros son moderados <input type="radio"/> Los ahorros son grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe 	<p>Abras calcula ahorros de US\$ 4.516 por año en un centro hospitalario como consecuencia de utilizar una prueba diagnóstica (CMIA) en lugar de dos pruebas (3). Pirard estimó que los costos directos se reducirían aproximadamente a la mitad si se utilizara una prueba diagnóstica en lugar de dos (4).</p>	<p>El panel estimó que los costos directos de la ICT son más elevados que los del estándar de diagnóstico en la mayoría de los contextos en los que se puede aplicar en la actualidad.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Equidad	<p>¿Cuál sería la repercusión en lo que respecta a la equidad en materia de salud?</p> <p><input type="radio"/> La reduciría</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente la reduciría</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no habría ninguna repercusión</p> <p><input type="radio"/> Probablemente la aumentaría</p> <p><input type="radio"/> La aumentaría</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel coincidió en que existe una población en desventaja: las personas que tienen menor probabilidad de acceso a intervenciones diagnósticas por diferencias socioeconómicas y geográficas.</p> <p>En un estudio en el que se evaluó el impacto de las condiciones socioeconómicas sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica, se señalan las siguientes variables como marcadores de buena evolución (5):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor tiempo de residencia en área endémica (HR = 0,97 [0,96-0,99]; $p = 0,004$). • Menor índice de hacinamiento (HR = 0,82 [0,70- 0,97]; $p = 0,022$). • Mayor cobertura social (HR = 1,46 [1,01-2,09]; $p = 0,04$). • Más años de educación (HR = 0,88 [0,80-0,97]; $p = 0,01$). 	<p>Sospecha de enfermedad de Chagas: La intervención reduciría la inequidad porque es más accesible, favoreciendo a las personas que tienen menor probabilidad de acceder al estándar de diagnóstico. Rastreo por encuestas seroepidemiológicas: La intervención reduciría la inequidad porque es más accesible, facilitando la realización de este tipo de intervenciones y aumentando así la probabilidad de detectar individuos que de otra forma quedarían sin diagnosticar. Rastreo en banco de sangre: Sin impacto en la equidad.</p>
aceptabilidad	<p>¿La intervención es aceptable para los interesados directos clave?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input checked="" type="radio"/> Sí</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel consideró que la intervención es aceptable en todos los escenarios planteados.</p>	
Factibilidad	<p>¿Es factible implementar la intervención?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input checked="" type="radio"/> Sí</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel consideró que la intervención es más fácilmente implementable que el comparador (estándar de diagnóstico) en todos los escenarios planteados.</p>	

Resumen de juicios

Problema	Juicio						
	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Exactitud de la prueba	Muy poco exacta	Poco exacta	Exacta	Muy exacta		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Triviales	Poco importantes	Moderadamente importantes	Muy importantes		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Muy importantes	Moderadamente importantes	Poco importantes	Triviales		Varía	No se sabe
Certeza sobre la exactitud de la prueba	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyó ningún estudio
Certeza sobre los efectos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyó ningún estudio
Valores	Hay incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay incertidumbre ni variabilidad importantes			
Balance de los efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos necesarios	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Equidad	La reduciría	Probablemente la reduciría	Probablemente no habría ninguna repercusión	Probablemente la aumentaría	La aumentaría	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Conclusiones

¿Debería usarse la ICT como prueba única para diagnosticar la enfermedad de Chagas en sospecha/rastreo de Chagas?

Tipo de recomendación	Recomendación fuerte en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención <input checked="" type="radio"/>	Recomendación fuerte a favor de la intervención <input type="radio"/>
Recomendación	<p>El panel de la OPS sugiere el estándar de diagnóstico antes que la ICT en pacientes con sospecha de enfermedad de Chagas (infección crónica) (recomendación condicional, basada en la baja certeza sobre los efectos de la intervención y en la certeza moderada sobre la precisión de la prueba).</p> <p>El panel de la OPS recomienda la ICT antes que el estándar de diagnóstico para estudios poblacionales de prevalencia de Chagas (infección crónica) (recomendación fuerte, basada en la baja certeza sobre los efectos de la intervención y en la certeza moderada sobre la precisión de la prueba).</p> <p>El panel de la OPS recomienda no utilizar la ICT en pacientes en tamizaje en servicio de hemoterapia para enfermedad de Chagas (infección crónica) (recomendación fuerte, basada en la certeza moderada sobre los efectos de la intervención).</p>				
Justificación	<p>Sospecha de enfermedad de Chagas: El panel otorgó mayor peso a las consecuencias negativas de diagnosticar incorrectamente a una proporción de los pacientes evaluados que a los beneficios en términos de factibilidad de aplicación, así como a la mejoría en la equidad.</p> <p>Tamizaje en encuestas seroepidemiológicas: El panel otorgó mayor peso a la factibilidad de implementación y a la mejoría en la equidad antes que a la posibilidad de diagnosticar inadecuadamente a algunos de los paciente rastreados. Teniendo en cuenta la incertidumbre sobre el efecto de la intervención (no queda claro que esta sea significativamente menos efectiva en términos de desenlaces clínicamente relevantes) y la certeza sobre mejores posibilidades de implementación de la ICT como prueba única en comparación con el estándar diagnóstico, el panel decidió emitir una recomendación fuerte.</p> <p>Tamizaje en servicio de hemoterapia: El panel otorgó un peso significativo a las implicaciones negativas de diagnosticar incorrectamente como sano a un paciente con enfermedad de Chagas en este escenario. La certeza global en la evidencia, para este escenario, fue juzgada como moderada, ya que el desenlace más relevante es la transmisión transfusional de la infección y se considera que la precisión de la prueba es un sustituto adecuado de este desenlace.</p>				

Consideraciones sobre los subgrupos	
Consideraciones sobre la implementación	
Seguimiento y evaluación	
Prioridades en cuanto a la investigación	

Resumen de referencias

1. Sabino EC, Ribeiro AL, Lee TH, Oliveira CL, Carneiro-Proietti AB, Antunes AP, Menezes MM, Ianni BM, Salemi VM, Nastari L, Fernandes F, Sachdev V, Carrick DM, Deng X, Wright D, González TT, Murphy EL, Custer B, Busch MP; Chagas Study Group of the NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II, International Component. Detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood by PCR is associated with Chagas cardiomyopathy and disease severity. *Eur J Heart Fail* 2015; 17 (4): 416-23.
2. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, Postan M, Armenti A. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144 (10): 724-734.
3. Abras A, Gállego M, Llovet T, Tebar S, Herrero M, Berenguer P, Ballart C, Martí C, Muñoz C. Serological Diagnosis of Chronic Chagas Disease: Is It Time for a Change? *J Clin Microbiol* 2016; 54 (6): 1566-1572.
4. Pirard M, Iihoshi N, Boelaert M, Basanta P, López F, Van der Stuyft P. The validity of serologic tests for *Trypanosoma cruzi* and the effectiveness of transfusional screening strategies in a hyperendemic region. *Transfusion* 2005; 45 (4): 554-561.
5. Viotti R, Vigliano CA, Álvarez MG, Lococo BE, Petti MA, Bertocchi GL, Armenti AH. El impacto de las condiciones socioeconómicas en la evolución de la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62 (11): 1224-1232.

Marco de referencia 3. CMIa frente al estándar de diagnóstico

Evaluación

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Problema	<p>¿El problema es una prioridad?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input checked="" type="radio"/> Sí</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel seleccionó la pregunta como una prioridad. Se consideró la posibilidad de reemplazar el estándar diagnóstico (dos pruebas serológicas, típicamente ELISA, HAI e IFI) por una sola prueba.</p>	
Exactitud de la prueba	<p>¿Qué tan exacta es la prueba?</p> <p><input type="radio"/> Muy poco exacta</p> <p><input type="radio"/> Poco exacta</p> <p><input type="radio"/> Exacta</p> <p><input checked="" type="radio"/> Muy exacta</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>Véase el anexo 4, SOF 3, 5.</p>	
Efectos deseables	<p>¿Qué tan importantes son los efectos deseables previstos?</p> <p><input checked="" type="radio"/> Triviales</p> <p><input type="radio"/> Poco importantes</p> <p><input type="radio"/> Moderadamente importantes</p> <p><input type="radio"/> Muy importantes</p> <p><input type="radio"/> Varían</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>Según la prevalencia, entre 0 y 1 pacientes más, de cada 1000, desarrollarán daño orgánico específico, a los 10 años, como consecuencia del diagnóstico incorrecto.</p>	<p>El panel recalcó que existen efectos adicionales que son difíciles de cuantificar en este escenario, como el impacto del diagnóstico incorrecto sobre la transmisión vectorial y vertical.</p>
Efectos indeseables	<p>¿Qué tan importantes son los efectos indeseables previstos?</p> <p><input type="radio"/> Muy importantes</p> <p><input type="radio"/> Moderadamente importantes</p> <p><input checked="" type="radio"/> Poco importantes</p> <p><input type="radio"/> Triviales</p> <p><input type="radio"/> Varían</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>		

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Certeza sobre la exactitud de la prueba	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre la exactitud de la prueba?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input checked="" type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se incluyó ningún estudio 	<p>La confianza en la sensibilidad (aspecto considerado como más relevante por el panel) resultó ALTA.</p>	
Certeza sobre los efectos	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre los efectos de la prueba?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se incluyó ningún estudio 	<p>La confianza es baja, fundamentalmente por la incertidumbre (baja certeza en la evidencia) relativa a la magnitud del impacto del tratamiento sobre el riesgo de daño orgánico específico a largo plazo (anexo 9). A efectos del presente análisis, para modelar el impacto de la intervención se utilizaron las estimaciones presentadas por Sabino y cols. (1) (25% de riesgo de desarrollo de cardiopatía a los 10 años en pacientes no tratados) y Viotti y cols. (2) (reducción relativa del riesgo de desarrollo o progresión de daño orgánico específico del 80% con la indicación de tratamiento antiparasitario).</p>	
Valores	<p>¿Existe una incertidumbre o variabilidad importantes acerca del valor que otorgan las personas a los principales resultados?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Hay incertidumbre o variabilidad importantes <input type="radio"/> Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes <input checked="" type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes <input type="radio"/> No hay incertidumbre ni variabilidad importantes 	<p>El juicio se sustentó en la opinión de los expertos, quienes consideraron que es poco probable que exista variabilidad en este escenario.</p>	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Balance de los efectos	<p>¿Un balance de los efectos deseables y los efectos indeseables favorece la intervención o la comparación?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input checked="" type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	<p>En este escenario el panel juzgó que, dada la elevada sensibilidad de la prueba, el balance no beneficia ni a la intervención ni al comparador.</p>	
Recursos necesarios	<p>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Los costos son elevados <input checked="" type="radio"/> Los costos son moderados <input type="radio"/> Los costos y los ahorros son insignificantes <input type="radio"/> Los ahorros son moderados <input type="radio"/> Los ahorros son grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe 	<p>Abras calcula ahorros de US\$ 4.516 por año en un centro hospitalario como consecuencia de utilizar una prueba diagnóstica (CMIA) en lugar de dos pruebas (3). Pirard estimó que los costos directos se reducirían aproximadamente a la mitad si se utilizara una prueba diagnóstica en lugar de dos (4).</p>	<p>Sospecha de enfermedad de Chagas: El panel juzgó que los costos posiblemente serían más elevados, en nuestro medio, si se implementa el CMIA en lugar del estándar de diagnóstico. Esta conclusión se basó en el bajo número de pruebas que se solicitan y en la cantidad de reactivos que se desperdiciarían.</p> <p>Rastreo por encuestas seroepidemiológicas: El panel juzgó que, en este escenario, podría no haber grandes diferencias en los costos.</p> <p>Rastreo en banco de sangre: El panel juzgó que la implementación de CMIA en lugar del estándar de diagnóstico en este escenario podría asociarse a ahorros significativos.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Equidad	<p>¿Cuál sería la repercusión en lo que respecta a la equidad en materia de salud?</p> <p><input type="radio"/> La reduciría</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente la reduciría</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no habría ninguna repercusión</p> <p><input type="radio"/> Probablemente la aumentaría</p> <p><input type="radio"/> La aumentaría</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel coincidió en que existe una población en desventaja: las personas que tienen menor probabilidad de acceso a intervenciones diagnósticas por diferencias socioeconómicas y geográficas.</p> <p>En un estudio en el que se evaluó el impacto de las condiciones socioeconómicas sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica, se señalan las siguientes variables como marcadores de buena evolución (5):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor tiempo de residencia en área endémica (HR = 0,97 [0,96-0,99]; $p = 0,004$). • Menor índice de hacinamiento (HR = 0,82 [0,70- 0,97]; $p = 0,022$). • Mayor cobertura social (HR = 1,46 [1,01-2,09]; $p = 0,04$). • Más años de educación (HR = 0,88 [0,80-0,97]; $p = 0,01$). 	<p>Puesto que el acceso al CMIA por ahora es restringido, el panel juzgó que la recomendación de implementar este test antes que otros podría tener un impacto negativo sobre la equidad en todos los escenarios planteados.</p>
Aceptabilidad	<p>¿La intervención es aceptable para los interesados directos clave?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input checked="" type="radio"/> Sí</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel juzgó que la intervención es aceptable en los escenarios de sospecha de enfermedad de Chagas y rastreo en banco de sangre. En el contexto de rastreo por encuestas seroepidemiológicas, el CMIA probablemente no sea aceptable por la complejidad relacionada con su aplicación.</p>	
Factibilidad	<p>¿Es factible implementar la intervención?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input type="radio"/> Sí</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel juzgó que las cuestiones relacionadas con la implementación probablemente varíen de forma significativa en los distintos escenarios.</p>	<p>Sospecha de enfermedad de Chagas: Es complicado implementar la intervención con este objetivo. Sería necesario descartar muchos reactivos debido al volumen bajo de solicitudes. Rastreo por encuestas seroepidemiológicas: No es factible implementarlo en este medio. Rastreo en banco de sangre: En bancos de sangre es factible de implementar por la cantidad de pruebas necesarias</p>

Resumen de juicios

Problema	Juicio						
	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Exactitud de la prueba	Muy poco exacta	Poco exacta	Exacta	Muy exacta		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Triviales	Poco importantes	Moderadamente importantes	Muy importantes		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Muy importantes	Moderadamente importantes	Poco importantes	Triviales		Varía	No se sabe
Certeza sobre la exactitud de la prueba	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyó ningún estudio
Certeza sobre los efectos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyó ningún estudio
Valores	Hay incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay incertidumbre ni variabilidad importantes			
Balance de los efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos necesarios	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Equidad	La reduciría	Probablemente la reduciría	Probablemente no habría ninguna repercusión	Probablemente la aumentaría	La aumentaría	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Conclusiones

¿Debería usarse el CMIA como prueba única para diagnosticar la enfermedad de Chagas en sospecha/rastreo de Chagas?

Tipo de recomendación	Recomendación fuerte en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención <input checked="" type="radio"/>	Recomendación fuerte a favor de la intervención <input type="radio"/>
Recomendación	<p>El panel de la OPS sugiere el estándar de diagnóstico antes que el CMIA en pacientes con sospecha de enfermedad de Chagas (infección crónica) (recomendación condicional, basada en la baja certeza sobre los efectos de la intervención y la alta certeza sobre la precisión de la prueba).</p> <p>El panel de la OPS recomienda no utilizar CMIA para estudios poblacionales de prevalencia de Chagas (infección crónica) (recomendación fuerte, basada en la baja certeza sobre los efectos de la intervención y la alta certeza sobre la precisión de la prueba).</p> <p>El panel de la OPS recomienda el CMIA antes que el estándar de diagnóstico en pacientes en tamizaje en servicio de hemoterapia para enfermedad de Chagas (infección crónica) (recomendación fuerte, basada en la alta certeza sobre los efectos de la intervención).</p>				
Justificación	<p>Sospecha de enfermedad de Chagas: El panel otorgó peso a las consecuencias negativas relacionadas con la intervención en términos de factibilidad de aplicación.</p> <p>Tamizaje en encuestas seroepidemiológicas: El panel otorgó peso a las consecuencias negativas relacionadas con la intervención en términos de factibilidad de aplicación. Teniendo en cuenta la incertidumbre sobre el efecto de la intervención en términos de desenlaces clínicamente relevantes y la certeza en que esta intervención no puede implementarse en este escenario, el panel decidió emitir una recomendación fuerte.</p> <p>Tamizaje en servicio de hemoterapia: El panel otorgó un peso importante a la reducción de los costos. La certeza global en la evidencia, para este escenario, fue juzgada como alta, ya que el desenlace más relevante es la transmisión transfusional de la infección y se considera que la precisión de la prueba es un sustituto adecuado de este desenlace.</p>				
Consideraciones sobre los subgrupos					

Consideraciones sobre la implementación	
Seguimiento y evaluación	
Prioridades en cuanto a la investigación	

Resumen de referencias

1. Sabino EC, Ribeiro AL, Lee TH, Oliveira CL, Carneiro-Proietti AB, Antunes AP, Menezes MM, Ianni BM, Salemi VM, Nastari L, Fernandes F, Sachdev V, Carrick DM, Deng X, Wright D, González TT, Murphy EL, Custer B, Busch MP; Chagas Study Group of the NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II, International Component. Detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood by PCR is associated with Chagas cardiomyopathy and disease severity. *Eur J Heart Fail* 2015; 17 (4): 416-23.
2. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, Postan M, Armenti A. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144 (10): 724-734.
3. Abras A, Gállego M, Llovet T, Tebar S, Herrero M, Berenguer P, Ballart C, Martí C, Muñoz C. Serological Diagnosis of Chronic Chagas Disease: Is It Time for a Change? *J Clin Microbiol* 2016; 54 (6): 1566-1572.
4. Pirard M, Iihoshi N, Boelaert M, Basanta P, López F, Van der Stuyft P. The validity of serologic tests for *Trypanosoma cruzi* and the effectiveness of transfusional screening strategies in a hyperendemic region. *Transfusion* 2005; 45 (4): 554-561.
5. Viotti R, Vigliano CA, Álvarez MG, Lococo BE, Petti MA, Bertocchi GL, Armenti AH. El impacto de las condiciones socioeconómicas en la evolución de la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62 (11): 1224-1232.

Marco de referencia 4. Microhematocrito, observación directa y hemocultivos frente al estándar de diagnóstico

Evaluación

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Problema	¿El problema es una prioridad? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe	El panel seleccionó la pregunta como una prioridad.	
Exactitud de la prueba	¿Qué tan exacta es la prueba? <input checked="" type="radio"/> Muy poco exacta <input type="radio"/> Poco exacta <input type="radio"/> Exacta <input type="radio"/> Muy exacta <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe	Véase el anexo 4, SOF 6-8.	
Efectos deseables	¿Qué tan importantes son los efectos deseables previstos? <input checked="" type="radio"/> Triviales <input type="radio"/> Poco importantes <input type="radio"/> Moderadamente importantes <input type="radio"/> Muy importantes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe	Según la prevalencia, el número de pacientes que desarrollará daño orgánico específico como consecuencia del diagnóstico incorrecto, cada 1000 evaluados, será entre 7 y 72 más con el microhematocrito, entre 4 y 45 con los hemocultivos y entre 2 y 20 más con el examen parasitológico directo.	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Efectos indeseables	<p>¿Qué tan importantes son los efectos indeseables previstos?</p> <p><input type="radio"/> Muy importantes</p> <p><input checked="" type="radio"/> Moderadamente importantes</p> <p><input type="radio"/> Poco importantes</p> <p><input type="radio"/> Triviales</p> <p><input type="radio"/> Varían</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>Según la prevalencia, el número de pacientes que desarrollará daño orgánico específico como consecuencia del diagnóstico incorrecto, cada 1000 evaluados, será entre 7 y 72 más con el microhematocrito, entre 4 y 45 con los hemocultivos y entre 2 y 20 más con el examen parasitológico directo.</p>	
Certeza sobre la exactitud de la prueba	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre la exactitud de la prueba?</p> <p><input type="radio"/> Muy baja</p> <p><input type="radio"/> Baja</p> <p><input checked="" type="radio"/> Moderada</p> <p><input type="radio"/> Alta</p> <p><input type="radio"/> No se incluyó ningún estudio</p>	<p>La certeza de que los tests son imprecisos es MODERADA (imprecisión) en el caso de los hemocultivos y del microhematocrito y BAJA (imprecisión y riesgo de sesgo) en el caso del examen parasitológico directo.</p>	
Certeza sobre los efectos	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre los efectos de la prueba?</p> <p><input type="radio"/> Muy baja</p> <p><input type="radio"/> Baja</p> <p><input checked="" type="radio"/> Moderada</p> <p><input type="radio"/> Alta</p> <p><input type="radio"/> No se incluyó ningún estudio</p>	<p>A pesar de la incertidumbre (baja certeza en la evidencia) relativa a la magnitud del impacto del tratamiento sobre el riesgo de daño orgánico específico a largo plazo (véase el anexo 9), se consideró la información existente sobre la precisión de las pruebas en este escenario (certeza moderada de que las pruebas disponibles son muy poco sensibles) como un desenlace sustituto adecuado.</p>	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Valores	<p>¿Existe una incertidumbre o variabilidad importantes acerca del valor que otorgan las personas a los principales resultados?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Hay incertidumbre o variabilidad importantes <input type="radio"/> Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes <input checked="" type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes <input type="radio"/> No hay incertidumbre ni variabilidad importantes 	<p>El juicio se sustentó en la opinión de los expertos, quienes consideraron que es poco probable que exista variabilidad en este escenario.</p>	
Balance de los efectos	<p>¿Un balance de los efectos deseables y los efectos indeseables favorece la intervención o la comparación?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	<p>En panel juzgó que la precisión de los tests diagnósticos evaluados es insuficiente para reemplazar al estándar de diagnóstico (seguimiento serológico).</p>	
Recursos necesarios	<p>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Los costos son elevados <input type="radio"/> Los costos son moderados <input type="radio"/> Los costos y los ahorros son insignificantes <input type="radio"/> Los ahorros son moderados <input type="radio"/> Los ahorros son grandes <input type="radio"/> Varían <input checked="" type="radio"/> No se sabe 	<p>El costo de las pruebas de microhematocrito y observación directa es bajo. El costo de los hemocultivos es moderado a alto.</p>	<p>La implementación de algunos de los tests evaluados (microhematocrito y observación directa) en reemplazo del estándar de diagnóstico posiblemente supondría ahorros en relación con los costos directos. Sin embargo, considerado el daño resultante del diagnóstico incorrecto, estos ahorros podrían transformarse en costos.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Equidad	<p>¿Cuál sería la repercusión en lo que respecta a la equidad en materia de salud?</p> <p><input type="radio"/> La reduciría</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente la reduciría</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no habría ninguna repercusión</p> <p><input type="radio"/> Probablemente la aumentaría</p> <p><input type="radio"/> La aumentaría</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel coincidió en que existe una población en desventaja: las personas que tienen menor probabilidad de acceso a intervenciones diagnósticas por diferencias socioeconómicas y geográficas. En un estudio en el que se evaluó el impacto de las condiciones socioeconómicas sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica, se señalan las siguientes variables como marcadores de buena evolución (1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor tiempo de residencia en área endémica (HR = 0,97 [0,96-0,99]; $p = 0,004$). • Menor índice de hacinamiento (HR = 0,82 [0,70- 0,97]; $p = 0,022$). • Mayor cobertura social (HR = 1,46 [1,01-2,09]; $p = 0,04$). • Más años de educación (HR = 0,88 [0,80-0,97]; $p = 0,01$). 	<p>La implementación de tests diagnósticos sencillos (microhematocrito y observación directa) en reemplazo de otros más complejos posiblemente reduciría la inequidad.</p>
Aceptabilidad	<p>¿La intervención es aceptable para los interesados directos clave?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input checked="" type="radio"/> Sí</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel consideró que la intervención es aceptable para las partes involucradas.</p>	
Factibilidad	<p>¿Es factible implementar la intervención?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input checked="" type="radio"/> Sí</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel consideró que las intervenciones son factibles de implementar, especialmente las pruebas de microhematocrito y el examen parasitológico directo. Los hemocultivos requieren de una complejidad mayor y pueden no ser factibles en algunos ámbitos.</p>	

Resumen de juicios

	Juicio						
Problema	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Exactitud de la prueba	Muy poco exacta	Poco exacta	Exacta	Muy exacta		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Triviales	Poco importantes	Moderadamente importantes	Muy importantes		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Muy importantes	Moderadamente importantes	Poco importantes	Triviales		Varía	No se sabe
Certeza sobre la exactitud de la prueba	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyó ningún estudio
Certeza sobre los efectos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyó ningún estudio
Valores	Hay incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay incertidumbre ni variabilidad importantes			
Balance de los efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos necesarios	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Equidad	La reduciría	Probablemente la reduciría	Probablemente no habría ninguna repercusión	Probablemente la aumentaría	La aumentaría	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Conclusiones

¿Deberían usarse el microhematocrito, la observación directa o los hemocultivos como pruebas únicas (sin seguimiento serológico) para diagnosticar el Chagas agudo en el recién nacido de madre infectada?

Tipo de recomendación	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
	●	○	○	○	○
Recomendación	El panel de la OPS recomienda realizar seguimiento serológico agregado a las pruebas parasitológicas directas (microhematocrito y observación directa) en pacientes con sospecha de enfermedad de Chagas (infección aguda por transmisión congénita, a partir de los 8 meses de vida; en otras vías, búsqueda de seroconversión) (recomendación fuerte, basada en la certeza moderada sobre los efectos de la intervención).				
Justificación	El panel coincidió en que, en ausencia de tests diagnósticos precisos que permitan definir quiénes están enfermos y quiénes sanos, ante la sospecha de enfermedad de Chagas aguda, deberá realizarse la prueba de referencia, que es el seguimiento serológico (a partir de los 8 meses de vida si hay sospecha de transmisión congénita y búsqueda de seroconversión si se sospecha de otras vías). El panel otorgó peso a la especificidad de los tests parasitológicos directos (prácticamente no dan falsos positivos), así como a su precio asequible y a su accesibilidad, por lo que decidió incluirlos dentro del esquema diagnóstico recomendado. Además, el panel consideró que la implementación de estos tests podría permitir identificar precozmente a algunos pacientes infectados, lo que podría asociarse a beneficios en términos de desenlaces clínicamente relevantes.				
Consideraciones sobre los subgrupos					
Consideraciones sobre la implementación	Algunos estudios sugieren que, en pacientes asintomáticos con sospecha de transmisión congénita (hijo de madre portadora de <i>T. cruzi</i>), el pico de parasitemia podría darse a los 20-30 días del nacimiento, por lo que la aplicación seriada de las pruebas parasitológicas podría mejorar la detección de los infectados. Teniendo en cuenta la baja sensibilidad de las pruebas parasitológicas directas, en pacientes con sospecha de infección aguda no congénita, la implementación de pruebas parasitológicas seriadas, podría aumentar la detección de infectados. La recomendación es válida para pacientes inmunodeprimidos con sospecha de reactivación.				
Seguimiento y evaluación					
Prioridades en cuanto a la investigación					

Referencias

- Viotti R, Vigliano CA, Álvarez MG, Lococo BE, Petti MA, Bertocchi GL, Armenti AH. El impacto de las condiciones socioeconómicas en la evolución de la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62 (11): 1224-1232.

Marco de referencia 5. Paciente con Chagas crónico sin daño orgánico específico

Evaluación

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Problema	¿El problema es una prioridad? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe	El panel señaló que la pregunta constituía una prioridad.	
Efectos deseables	¿Qué tan importantes son los efectos deseables previstos? <input type="radio"/> Triviales <input type="radio"/> Poco importantes <input checked="" type="radio"/> Moderadamente importantes <input type="radio"/> Muy importantes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe	Véase el anexo 4, SOF 9.	
Efectos indeseables	¿Qué tan importantes son los efectos indeseables previstos? <input type="radio"/> Muy importantes <input type="radio"/> Moderadamente importantes <input checked="" type="radio"/> Poco importantes <input type="radio"/> Triviales <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe	Véase el anexo 4, SOF 9.	
Certeza sobre la evidencia	¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre los efectos? <input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se incluyó ningún estudio	La información sobre los desenlaces críticos proviene de estudios observacionales, con imprecisión en el desenlace mortalidad.	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Valores	<p>¿Existe una incertidumbre o variabilidad importantes acerca del valor que otorgan las personas a los principales resultados?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Hay incertidumbre o variabilidad importantes <input type="radio"/> Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes <input checked="" type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes <input type="radio"/> No hay incertidumbre ni variabilidad importantes 	<p>No se identificaron estudios sobre valores y preferencias de los pacientes en este escenario. Un estudio que evaluó el impacto sociocultural de la enfermedad de Chagas indica que padecer la enfermedad posiblemente se asocia con una menor probabilidad de conseguir trabajo, lo que trae aparejados problemas psicosociales que influyen negativamente en la vida personal y familiar (4).</p>	<p>Se produjo un debate entre probable variabilidad y probable ausencia de variabilidad, según las distintas experiencias de los miembros del panel. Se recalcó que aceptar el tratamiento implica asumir la enfermedad, algo que en muchos casos es visto como un estigma. Esto último podría generar variabilidad en la aceptación del tratamiento, especialmente en los adultos.</p>
Balance de los efectos	<p>¿Un balance de los efectos deseables y los efectos indeseables favorece la intervención o la comparación?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	<p>El panel ponderó el posible efecto sobre la reducción de daño orgánico específico antes que los efectos adversos del tratamiento.</p>	
Recursos necesarios	<p>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Los costos son elevados <input type="radio"/> Los costos son moderados <input type="radio"/> Los costos y los ahorros son insignificantes <input checked="" type="radio"/> Los ahorros son moderados <input type="radio"/> Los ahorros son grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe 	<p>Aunque el costo medio anual del tratamiento se estima cercano a los US\$ 500 por paciente, hay estimaciones que lo rebajan a US\$ 47, dependiendo del nivel de atención requerido. La mayoría de los pacientes sin daño orgánico específico corresponden a consultas en el nivel primario de atención (5, 6, 7). Un estudio de costo-efectividad concluye que el tratamiento precoz de los pacientes con Chagas crónico disminuye significativamente los costos, al evitar complicaciones asociadas al daño orgánico específico (8).</p>	<p>La confianza en la estimación de ahorros moderados es BAJA, fundamentalmente por la incertidumbre sobre el impacto de la intervención en los desenlaces clínicamente relevantes. Votación 2 a 1 a favor de ahorros, con 1 abstención.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Equidad	<p>¿Cuál sería la repercusión en lo que respecta a la equidad en materia de salud?</p> <p><input type="radio"/> La reduciría</p> <p><input type="radio"/> Probablemente la reduciría</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no habría ninguna repercusión</p> <p><input type="radio"/> Probablemente la aumentaría</p> <p><input type="radio"/> La aumentaría</p> <p><input checked="" type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel coincidió en que existe una población en desventaja: las personas que tienen menor probabilidad de acceso a intervenciones terapéuticas por diferencias socioeconómicas y geográficas. En un estudio en el que se evaluó el impacto de las condiciones socioeconómicas sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica, se señalan las siguientes variables como marcadores de buena evolución (9):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor tiempo de residencia en área endémica (HR = 0,97 [0,96-0,99]; $p = 0,004$). • Menor índice de hacinamiento (HR = 0,82 [0,70- 0,97]; $p = 0,022$). • Mayor cobertura social (HR = 1,46 [1,01-2,09]; $p = 0,04$). • Más años de educación (HR = 0,88 [0,80-0,97]; $p = 0,01$). <p>Existen múltiples barreras que dificultan el acceso equitativo al tratamiento. Una de ellas es la heterogénea e insuficiente oferta de medicamentos para la demanda estimada (10). Se ha descrito la dificultad adicional de brindar tratamiento a pacientes en áreas con recursos limitados, como las áreas rurales (2).</p>	<p>Existe una población en desventaja (socioeconómica, geográfica). El panel coincidió en que las personas en desventaja tienen mayor probabilidad de beneficiarse si reciben tratamiento, pero tienen menor probabilidad de acceder al mismo.</p>
Aceptabilidad	<p>¿La intervención es aceptable para los interesados directos clave?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input checked="" type="radio"/> Sí</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>		
Factibilidad	<p>¿Es factible implementar la intervención?</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input checked="" type="radio"/> Sí</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel consideró que las intervenciones son factibles de implementar, especialmente las pruebas de microhematocrito y el examen parasitológico directo. Los hemocultivos requieren de una complejidad mayor y pueden no ser factibles en algunos ámbitos.</p>	

Resumen de juicios

	Juicio						
Problema	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Triviales	Poco importantes	Moderadamente importantes	Muy importantes		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Muy importantes	Moderadamente importantes	Poco importantes	Triviales		Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyó ningún estudio
Valores	Hay incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay incertidumbre ni variabilidad importantes			
Balance de los efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos necesarios	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Equidad	La reduciría	Probablemente la reduciría	Probablemente no habría ninguna repercusión	Probablemente la aumentaría	La aumentaría	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Conclusiones

¿Deberían administrarse tripanocidas para la enfermedad de Chagas crónica sin daño orgánico específico o es mejor no indicar tratamiento?

Tipo de decisión	Recomendación fuerte en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención <input checked="" type="radio"/>	Recomendación fuerte a favor de la intervención <input type="radio"/>
Decisión	El panel de la OPS sugiere administrar tratamiento tripanocida antes que no ofrecer tratamiento a los adultos con enfermedad de Chagas (infección crónica) sin daño orgánico específico (recomendación condicional, basada en una certeza baja sobre los efectos de la intervención).				
Justificación	El panel otorgó mayor peso a la posibilidad de obtener beneficios sustanciales sobre los desenlaces clínicamente relevantes (daño orgánico específico) que al riesgo de efectos adversos. La baja certeza en la evidencia determinó que la recomendación fuese condicional.				
Consideraciones sobre los subgrupos	<p>Algunos pacientes y médicos podrían conceder más peso a los aspectos negativos de la intervención (efectos adversos, estigmatización) que a los posibles beneficios y optar por no seguir tratamiento. Sugerimos entablar un proceso de toma de decisiones compartidas, informando al paciente de los beneficios y perjuicios potenciales de la intervención.</p> <p>En pacientes inmunodeprimidos (coinfección por VIH, trasplantados), los beneficios potenciales podrían ser considerablemente mayores (evitar las reagudizaciones [tasa de reactivación media observada del 27,86%, anexo 7] y sus consecuencias), lo cual debería plantearse en el momento de tomar la decisión.</p>				
Consideraciones sobre la implementación	<p>Algunos estudios sugieren que, en pacientes asintomáticos con sospecha de transmisión congénita (hijo de madre portadora de T. cruzi), el pico de parasitemia podría darse a los 20-30 días del nacimiento, por lo que la aplicación seriada de las pruebas parasitológicas podría mejorar la detección de los infectados.</p> <p>Teniendo en cuenta la baja sensibilidad de las pruebas parasitológicas directas, en pacientes con sospecha de infección aguda no congénita, la implementación de pruebas parasitológicas seriadas, podría aumentar la detección de infectados.</p> <p>La recomendación es válida para pacientes inmunodeprimidos con sospecha de reactivación.</p>				
Seguimiento y evaluación	El paciente debe ser seguido periódicamente de forma regular y sostenida.				
Prioridades en cuanto a la investigación	<p>Se recomienda la realización de ensayos aleatorizados y controlados que incluyan este subgrupo poblacional, además de la evaluación de nuevos fármacos y nuevas pautas de tratamiento.</p> <p>Se encuentra en fase de reclutamiento un estudio aleatorizado en el que se comparará el benznidazol con el nifurtimox y con un placebo (NCT02369978).</p>				

Resumen de referencias

1. Klein K, Burrone MS, Alonso JP, Rey Ares L, García Martí S, Lavenia A, et al. Estrategia para mejorar el acceso al tratamiento etiológico para la enfermedad de Chagas en el primer nivel de atención en Argentina. *Rev Panam Salud Pública* 2017; 41: e20.
2. Yun O, Lima MA, Ellman T, Chambi W, Castillo S, Flevaud L, Roddy P, Parreño F, Albajar Viñas P, Palma PP. Feasibility, Drug Safety, and Effectiveness of Etiological Treatment Programs for Chagas Disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-Year Experience of Médecins Sans Frontières. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3 (7): e488.
3. Manne J, Snively CS, Levy MZ, Reich MR. Supply Chain Problems for Chagas Disease Treatment. *Lancet Infect Dis* 2012; 12 (3): 173-175.
4. Storino R, Auger S, San Martino M, Urrutia MI, Jörg M. Aspectos biológicos, psicológicos y sociales de la discriminación del paciente Chagásico en Argentina. *Rev. Salud Pública* 2002; 4 (3): 258-269.
5. Moncayo A. Progress towards interruption of transmission of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94 Suppl 1: 401-404.
6. Schenone H. Human infection by *Trypanosoma cruzi* in Chile: epidemiology estimates and costs of care and treatment of the chagasic patient. *Bol Chil Parasitol* 1998; 53 (1-2): 23-26.
7. Castillo-Riquelme M, Guhl F, Turriago B, Pinto N, Rosas F, Flórez Martínez M, Fox-Rushby J, Davies C, Campbell-Lendrum D, Gurtler RE. The Costs of Preventing and Treating Chagas Disease in Colombia. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2 (11): e336.
8. Ramsey JM, Elizondo-Cano M, Sánchez-González G, Peña-Nieves A, Figueroa-Lara A. Opportunity cost for early treatment of Chagas disease in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8 (4): e2776.
9. Viotti R, Vigliano CA, Álvarez MG, Lococo BE, Petti MA, Bertocchi GL, Armenti AH. El impacto de las condiciones socioeconómicas en la evolución de la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62 (11): 1224-1232.
10. Costa Chaves G, Abi-Saab Arrieche M, Rode J, Mechali D, Ouverney Reis P, Vieira Alves R, et al. Estimación de la demanda de medicamentos antichagásicos: una contribución para el acceso en América Latina. *Rev Panam Salud Pública* 2017; 41: e45.

Marco de referencia 6. Niños con enfermedad de Chagas

Evaluación

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Problema	¿El problema es una prioridad? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe	El panel señaló que la pregunta constituía una prioridad.	
Efectos deseables	¿Qué tan importantes son los efectos deseables previstos? <input type="radio"/> Triviales <input type="radio"/> Poco importantes <input type="radio"/> Moderadamente importantes <input checked="" type="radio"/> Muy importantes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe	Véase el anexo 4, SOF 10.	El panel juzga la negativización de la serología como prueba de respuesta terapéutica, por lo que define los beneficios como GRANDES.
Efectos indeseables	¿Qué tan importantes son los efectos indeseables previstos? <input type="radio"/> Muy importantes <input type="radio"/> Moderadamente importantes <input type="radio"/> Poco importantes <input checked="" type="radio"/> Triviales <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe		En concordancia con lo descrito en los estudios incluidos, en la experiencia de los miembros del panel el riesgo de efectos adversos es significativamente menor en niños que en adultos.
Certeza de la evidencia	¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre la exactitud de la prueba? <input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se incluyó ningún estudio	Existe MODERADA/ALTA confianza del impacto sobre desenlaces sustitutos (negativización serológica/ parasitémica) por imprecisión, pero la certeza sobre la validez de estos desenlaces como sustitutos de los desenlaces clínicamente relevantes (desarrollo de cardiopatía o mortalidad) es BAJA debido a la ausencia de estudios que validen estos desenlaces (anexo 9).	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Valores	<p>¿Existe una incertidumbre o variabilidad importantes acerca del valor que otorgan las personas a los principales resultados?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Hay incertidumbre o variabilidad importantes <input type="radio"/> Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes <input type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes <input checked="" type="radio"/> No hay incertidumbre ni variabilidad importantes 	<p>No se identificaron estudios sobre preferencias de los pacientes.</p> <p>Un estudio que evaluó el impacto sociocultural de la enfermedad de Chagas indica que padecer la enfermedad posiblemente se asocia con una menor probabilidad de conseguir trabajo, lo que trae aparejados problemas psicosociales que influyen negativamente en la vida personal y familiar (4). Estos resultados sugieren que padecer la enfermedad de Chagas se asocia con una estigmatización en adultos, lo cual también podría ocurrir en niños.</p>	<p>Se estima que no habrá variabilidad importante en el valor concedido a los desenlaces por los pacientes. Sin embargo, el panel recalcó que el hecho de aceptar el tratamiento implica aceptar la enfermedad, algo que en muchos casos es visto como un estigma. Esto último podría generar variabilidad en la aceptación del tratamiento, especialmente en los adultos.</p>
Balance de los efectos	<p>¿Un balance de los efectos deseables y los efectos indeseables favorece la intervención o la comparación?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	<p>El panel ponderó el posible beneficio sobre los desenlaces clínicamente relevantes antes que los aspectos negativos de la intervención (efectos adversos, carga del tratamiento).</p>	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Recursos necesarios	<p>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Los costos son elevados <input type="radio"/> Los costos son moderados <input type="radio"/> Los costos y los ahorros son insignificantes <input type="radio"/> Los ahorros son moderados <input checked="" type="radio"/> Los ahorros son grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe 	<p>No se encontraron estudios de costo- efectividad que evalúen el impacto del tratamiento antichagásico en la niñez sobre el uso de recursos a largo plazo.</p> <p>Se estima, a partir de información sobre adultos (5, 6, 7, 8), que el tratamiento precoz disminuiría los costos por complicaciones de la enfermedad a largo plazo.</p> <p>No es posible estimar la diferencia económica en el valor neto, entre el tratamiento en la niñez y el tratamiento oportuno de las complicaciones. Además, los estudios no indican una tasa confiable de incidencia de complicaciones crónicas prevenibles con el tratamiento.</p>	<p>Se estima que los ahorros serían mayores si el tratamiento se inicia en forma precoz: ahorros en términos de posible desarrollo de daño orgánico específico, transmisión por transfusión, transmisión vertical y eliminación del rol de reservorio parasitario. La confianza en la estimación de los ahorros grandes es BAJA, fundamentalmente por la incertidumbre en el impacto de la intervención sobre los desenlaces clínicamente relevantes.</p>
Equidad	<p>¿Cuál sería la repercusión en lo que respecta a la equidad en materia de salud?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> La reduciría <input type="radio"/> Probablemente la reduciría <input type="radio"/> Probablemente no habría ninguna repercusión <input type="radio"/> Probablemente la aumentaría <input type="radio"/> La aumentaría <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	<p>El panel coincidió en que existe una población en desventaja: las personas que tienen menor probabilidad de acceso a intervenciones terapéuticas por diferencias socioeconómicas y geográficas. En un estudio en el que se evaluó el impacto de las condiciones socioeconómicas sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica, se señalan las siguientes variables como marcadores de buena evolución (9):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor tiempo de residencia en área endémica (HR = 0,97 [0,96-0,99]; $p = 0,004$). • Menor índice de hacinamiento (HR = 0,82 [0,70- 0,97]; $p = 0,022$). • Mayor cobertura social (HR = 1,46 [1,01-2,09]; $p = 0,04$). • Más años de educación (HR = 0,88 [0,80-0,97]; $p = 0,01$). <p>Un estudio que estimó la oferta y demanda teóricas de comprimidos de medicamentos antichagásicos concluye que los países latinoamericanos solo cuentan con la posibilidad de cumplir con el tratamiento recomendado en el 0,43% de los niños (1 a 15 años) que lo requieren (10). Se ha descrito la dificultad adicional de brindar tratamiento a pacientes en áreas con recursos limitados, como las áreas rurales (2).</p>	<p>Existe una población en desventaja (socioeconómica, geográfica). El panel coincidió en que las personas en desventaja tienen mayor probabilidad de beneficiarse si reciben tratamiento, pero tienen menor probabilidad de acceder al mismo.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Acceptabilidad	<p>¿La intervención es aceptable para los interesados directos clave?</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe </p>		
Factibilidad	<p>¿Es factible implementar la intervención?</p> <p> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe </p>	<p>En un estudio cualitativo se observaron barreras para la distribución y el acceso al tratamiento de la enfermedad de Chagas, entre las que destacan las correspondientes a la oferta del tratamiento: falta de búsqueda sistemática de casos, poca articulación entre los niveles de atención y los actores del sistema de salud y falta de capacitación del equipo de salud respecto al tratamiento y el seguimiento de los pacientes (1).</p> <p>Se han descrito dificultades en la provisión de antichagásicos por problemas en la cadena de abastecimiento, falta de información sobre el tratamiento impartido, fallas en el sistema de monitoreo y dificultades geográficas de acceso (2, 3).</p>	<p>Es factible pero depende de la disponibilidad de los fármacos.</p>

Resumen de juicios

	Juicio						
Problema	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Triviales	Poco importantes	Moderadamente importantes	Muy importantes		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Muy importantes	Moderadamente importantes	Poco importantes	Triviales		Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyó ningún estudio
Valores	Hay incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay incertidumbre ni variabilidad importantes			
Balance de los efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos necesarios	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Equidad	La reduciría	Probablemente la reduciría	Probablemente no habría ninguna repercusión	Probablemente la aumentaría	La aumentaría	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Conclusiones

¿Deberían administrarse tripanocidas a los niños con enfermedad de Chagas crónica o es mejor no indicar tratamiento?

Tipo de decisión	Recomendación fuerte en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación fuerte a favor de la intervención <input checked="" type="radio"/>
Decisión	El panel de la OPS recomienda administrar tratamiento tripanocida antes que no administrar tratamiento a los niños con enfermedad de Chagas (recomendación fuerte, basada en la certeza moderada sobre los efectos parasiticidas de la intervención y la baja certeza sobre los efectos en los desenlaces clínicamente relevantes).				
Justificación	<p>El panel otorgó mayor peso a la posibilidad de obtener beneficios sustanciales sobre los desenlaces clínicamente relevantes (daño orgánico específico) que al riesgo de efectos adversos.</p> <p>A pesar de las limitaciones en el cuerpo de la evidencia, el panel decidió emitir una recomendación fuerte en este escenario, entendiendo que esta no se ajusta en forma estricta a la metodología seguida para la elaboración de la guía (metodología GRADE). Los fundamentos de esta decisión se explican a continuación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aunque no haya pruebas directas sobre el beneficio de la intervención en los desenlaces clínicamente relevantes, el marcado impacto sobre los desenlaces sustitutos (negativización de la serología y de la parasitemia) sugiere que esto es posible/probable. • La intervención probablemente no se asocie con efectos adversos significativos. • La enfermedad de Chagas es endémica en gran parte del territorio latinoamericano y afecta severamente a una gran proporción de la población, especialmente a las personas en situación de desventaja socioeconómica y geográfica. En este contexto, aun en ausencia de pruebas certeras sobre los beneficios del tratamiento, se han adoptado y se están adoptando medidas poblacionales con el objetivo de mejorar la situación (p. ej., programas de detección y tratamiento de la enfermedad de Chagas en el campo). El panel considera que una recomendación condicional podría interpretarse de forma que atente contra el adecuado desarrollo y continuidad de estas medidas. • Existe consenso entre los expertos en que la negativización serológica significa adecuada respuesta terapéutica. 				
Consideraciones sobre los subgrupos					

Consideraciones sobre la implementación	Debe asegurarse la provisión de medicamentos y acceso a los servicios de atención médica, especialmente en aquellas poblaciones en desventaja de acceso.
Seguimiento y evaluación	El paciente debe ser seguido periódicamente de forma regular y sostenida.
Prioridades en cuanto a la investigación	Se recomienda la realización de ensayos aleatorizados y controlados que incluyan este subgrupo poblacional, además de la evaluación de nuevos fármacos y nuevas pautas de tratamiento. Se recomienda acometer estudios de validación de desenlaces intermedios (negativización de la serología) como sustitutos válidos de los clínicamente relevantes.

Resumen de referencias

1. Klein K, Burrone MS, Alonso JP, Rey Ares L, García Martí S, Lavenia A, et al. Estrategia para mejorar el acceso al tratamiento etiológico para la enfermedad de Chagas en el primer nivel de atención en Argentina. *Rev Panam Salud Pública* 2017; 41: e20.
2. Yun O, Lima MA, Ellman T, Chambi W, Castillo S, Flevaud L, Roddy P, Parreño F, Albajar Viñas P, Palma PP. Feasibility, Drug Safety, and Effectiveness of Etiological Treatment Programs for Chagas Disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-Year Experience of Médecins Sans Frontières. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3 (7): e488.
3. Manne J, Snively CS, Levy MZ, Reich MR. Supply Chain Problems for Chagas Disease Treatment. *Lancet Infect Dis* 2012; 12 (3): 173-175.
4. Storino R, Auger S, San Martino M, Urrutia MI, Jörg M. Aspectos biológicos, psicológicos y sociales de la discriminación del paciente Chagásico en Argentina. *Rev. Salud Pública* 2002; 4 (3): 258-269.
5. Moncayo A. Progress towards interruption of transmission of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94 Suppl 1: 401-404.
6. Schenone H. Human infection by *Trypanosoma cruzi* in Chile: epidemiology estimates and costs of care and treatment of the chagasic patient. *Bol Chil Parasitol* 1998; 53 (1-2): 23-26.
7. Castillo-Riquelme M, Guhl F, Turriago B, Pinto N, Rosas F, Flórez Martínez M, Fox-Rushby J, Davies C, Campbell-Lendrum D, Gurtler RE. The Costs of Preventing and Treating Chagas Disease in Colombia. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2 (11): e336.
8. Ramsey JM, Elizondo-Cano M, Sánchez-González G, Peña-Nieves A, Figueroa-Lara A. Opportunity cost for early treatment of Chagas disease in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8 (4): e2776.
9. Viotti R, Vigliano CA, Álvarez MG, Lococo BE, Petti MA, Bertocchi GL, Armenti AH. El impacto de las condiciones socioeconómicas en la evolución de la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62 (11): 1224-1232.
10. Costa Chaves G, Abi-Saab Arrieche M, Rode J, Mechali D, Ouverney Reis P, Vieira Alves R, et al. Estimación de la demanda de medicamentos antichagásicos: una contribución para el acceso en América Latina. *Rev Panam Salud Pública* 2017; 41: e45.

Marco de referencia 7. Mujeres en edad fértil con enfermedad de Chagas

Evaluación

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Problema	¿El problema es una prioridad? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe	El panel señaló que la pregunta constituía una prioridad. El panel coincidió que, adicionalmente a la evaluación del impacto del tratamiento en adultos y niños, el subgrupo de mujeres en edad fértil, por tener beneficios y perjuicios adicionales, debe ser analizado por separado. Se contempla en este análisis el impacto del tratamiento sobre la transmisión vertical y los efectos adversos fetales o maternos.	
Efectos deseables	¿Qué tan importantes son los efectos deseables previstos? <input type="radio"/> Triviales <input type="radio"/> Poco importantes <input type="radio"/> Moderadamente importantes <input checked="" type="radio"/> Muy importantes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe		
Efectos indeseables	¿Qué tan importantes son los efectos indeseables previstos? <input type="radio"/> Muy importantes <input type="radio"/> Moderadamente importantes <input checked="" type="radio"/> Poco importantes <input type="radio"/> Triviales <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe	Véase el anexo 4, SOF 11.	Los efectos indeseables observados afectan a la madre. El panel considera que no hay fundamentos para considerar la posibilidad de efectos adversos sobre el recién nacido.

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Certeza de la evidencia	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre la exactitud de la prueba?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se incluyó ningún estudio 	<p>La información proviene de estudios observacionales, cuya confianza se incrementó por la gran magnitud del efecto.</p>	
Valores	<p>¿Existe una incertidumbre o variabilidad importantes acerca del valor que otorgan las personas a los principales resultados?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Hay incertidumbre o variabilidad importantes <input type="radio"/> Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes <input type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes <input checked="" type="radio"/> No hay incertidumbre ni variabilidad importantes 	<p>No se encontraron estudios que hayan evaluado los valores y preferencias de las mujeres en riesgo de transmitir verticalmente la enfermedad de Chagas. Una revisión sistemática que evaluó los valores y preferencias de las mujeres con VIH en riesgo de transmitir verticalmente dicha enfermedad señala que, para la gran mayoría de la mujeres, es extremadamente importante evitar la trasmisión vertical, mientras que muchas, además, se preocuparon por los efectos adversos del tratamiento (4).</p>	<p>El panel juzgó que la gran mayoría de las mujeres prioriza evitar la transmisión vertical sobre los otros desenlaces evaluados.</p>
Balance de los efectos	<p>¿Un balance de los efectos deseables y los efectos indeseables favorece la intervención o la comparación?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	<p>El panel otorgó mayor peso a los beneficios en términos de reducción en la transmisión vertical que a los efectos adversos sobre las madres.</p>	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Recursos necesarios	<p>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</p> <p><input type="radio"/> Los costos son elevados</p> <p><input type="radio"/> Los costos son moderados</p> <p><input type="radio"/> Los costos y los ahorros son insignificantes</p> <p><input type="radio"/> Los ahorros son moderados</p> <p><input checked="" type="radio"/> Los ahorros son grandes</p> <p><input type="radio"/> Varían</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>Dos modelos económicos demuestran que el tratamiento temprano de la enfermedad de Chagas congénita es costoefectivo (5, 6). Por lo tanto, es posible considerar que el tratamiento de las mujeres en edad reproductiva podría reducir aún más los costos, ya que evitaría la erogación de recursos en tres escenarios no excluyentes: el gasto asociado a la enfermedad materna, el gasto por el tratamiento de los niños con Chagas congénito y el gasto derivado de las complicaciones de los niños no tratados tempranamente.</p>	<p>El panel consideró que evitar la transmisión vertical probablemente tenga un impacto significativo en los costos. Fundamentalmente se ahorraría en el seguimiento de los recién nacidos con riesgo de infección y en el tratamiento de los infectados.</p>
Equidad	<p>¿Cuál sería la repercusión en lo que respecta a la equidad en materia de salud?</p> <p><input type="radio"/> La reduciría</p> <p><input type="radio"/> Probablemente la reduciría</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no habría ninguna repercusión</p> <p><input type="radio"/> Probablemente la aumentaría</p> <p><input type="radio"/> La aumentaría</p> <p><input checked="" type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel coincidió en que existe una población en desventaja: las personas que tienen menor probabilidad de acceso a intervenciones terapéuticas por diferencias socioeconómicas y geográficas.</p> <p>En un estudio en el que se evaluó el impacto de las condiciones socioeconómicas sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica, se señalan las siguientes variables como marcadores de buena evolución (7):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor tiempo de residencia en área endémica (HR = 0,97 [0,96-0,99]; $p = 0,004$). • Menor índice de hacinamiento (HR = 0,82 [0,70- 0,97]; $p = 0,022$). • Mayor cobertura social (HR = 1,46 [1,01-2,09]; $p = 0,04$). • Más años de educación (HR = 0,88 [0,80-0,97]; $p = 0,01$). <p>Un estudio en el que se diseñó una herramienta para calcular la demanda de antichagásicos en 14 países de América Latina concluye que existe una brecha significativa entre las previsiones de demanda de medicamentos y las estimaciones sobre la cantidad de tratamientos requeridos. Según este estudio, en adultos mayores de 15 años, la disponibilidad de benznidazol alcanzaría para tratar al 0,22%-0,29% de los casos que deberían recibir el fármaco en un escenario ideal (8). Se ha descrito la dificultad adicional de brindar tratamiento a pacientes en áreas con recursos limitados, como las áreas rurales (2).</p>	<p>Existe una población en desventaja (socioeconómica, geográfica). El panel coincidió en que las personas en desventaja tienen mayor probabilidad de beneficiarse si reciben tratamiento, pero tienen menor probabilidad de acceder al mismo.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Aceptabilidad	<p>¿La intervención es aceptable para los interesados directos clave?</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe </p>		
Factibilidad	<p>¿Es factible implementar la intervención?</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe </p>	<p>En un estudio cualitativo se observaron barreras para la distribución y el acceso al tratamiento de la enfermedad de Chagas, entre las que destacan las correspondientes a la oferta del tratamiento: falta de búsqueda sistemática de casos, poca articulación entre los niveles de atención y los actores del sistema de salud y falta de capacitación del equipo de salud respecto al tratamiento y el seguimiento de los pacientes (1).</p> <p>Se han descrito dificultades en la provisión de antichagásicos por problemas en la cadena de abastecimiento, falta de información sobre el tratamiento impartido, fallas en el sistema de monitoreo y dificultades geográficas de acceso (2, 3).</p>	<p>Es factible pero depende de la disponibilidad de los fármacos.</p>

Resumen de juicios

	Juicio						
Problema	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Triviales	Poco importantes	Moderadamente importantes	Muy importantes		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Muy importantes	Moderadamente importantes	Poco importantes	Triviales		Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyó ningún estudio
Valores	Hay incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay incertidumbre ni variabilidad importantes			
Balance de los efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos necesarios	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Equidad	La reduciría	Probablemente la reduciría	Probablemente no habría ninguna repercusión	Probablemente la aumentaría	La aumentaría	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Conclusiones

¿Deberían administrarse tripanocidas a las mujeres en edad fértil con enfermedad de Chagas crónica o es mejor no indicar tratamiento?

Tipo de decisión	Recomendación fuerte en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación fuerte a favor de la intervención <input checked="" type="radio"/>
Decisión	El panel de la OPS recomienda administrar tratamiento tripanocida antes que no administrar tratamiento a las mujeres en edad fértil con enfermedad de Chagas (recomendación fuerte, basada en la certeza moderada sobre los efectos de la intervención).				
Justificación	El panel otorgó mayor peso a la reducción en la transmisión vertical que al riesgo de efectos adversos. La certeza moderada en el balance entre beneficios y perjuicios determinó que la recomendación sea fuerte.				
Consideraciones sobre los subgrupos	En pacientes inmunodeprimidos (coinfección por VIH, trasplantados), los beneficios potenciales podrían ser considerablemente mayores (evitar reagudizaciones [tasa de reactivación media observada del 27,86%, anexo 7] y sus consecuencias), lo cual debería plantearse en el momento de tomar la decisión.				
Consideraciones sobre la implementación	Incluir la enfermedad de Chagas entre las enfermedades de transmisión vertical que deben diagnosticarse a las mujeres en edad fértil. Debe asegurarse la provisión de medicamentos y el acceso a los servicios de atención médica, especialmente en aquellas poblaciones en desventaja de acceso.				
Seguimiento y evaluación	El paciente debe ser seguido periódicamente de forma regular y sostenida.				
Prioridades en cuanto a la investigación	Promover la investigación sobre transmisión vertical y posibles subgrupos que puedan beneficiarse en mayor o menor medida.				

Resumen de referencias

1. Klein K, Burrone MS, Alonso JP, Rey Ares L, García Martí S, Lavenia A, et al. Estrategia para mejorar el acceso al tratamiento etiológico para la enfermedad de Chagas en el primer nivel de atención en Argentina. *Rev Panam Salud Pública* 2017; 41: e20.
2. Yun O, Lima MA, Ellman T, Chambi W, Castillo S, Flevaud L, Roddy P, Parreño F, Albajar Viñas P, Palma PP. Feasibility, Drug Safety, and Effectiveness of Etiological Treatment Programs for Chagas Disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-Year Experience of Médecins Sans Frontières. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3 (7): e488.
3. Manne J, Snively CS, Levy MZ, Reich MR. Supply Chain Problems for Chagas Disease Treatment. *Lancet Infect Dis* 2012; 12 (3): 173-175.
4. Lytvyn L, Siemieniuk RA, Dilmitis S, Ion A, Chang Y, Bala MM, Manja V, Mirza R, Rodríguez-Gutiérrez R, Mir H, El Dib R, Banfield L, Vandvik PO, Bewley S. Values and preferences of women living with HIV who are pregnant, postpartum or considering pregnancy on choice of antiretroviral therapy during pregnancy. *BMJ Open* 2017; 7 (9): e019023.
5. Billot C, Torrico F, Carlier Y. Cost effectiveness study of a control program of congenital Chagas disease in Bolivia. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38 Supl 2: 108-113.
6. Sicuri E, Muñoz J, Pinazo MJ, Posada E, Sanchez J, Alonso PL, Gascon J. Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non endemic area. *Acta Trop* 2011; 118 (2): 110-117.
7. Viotti R, Vigliano CA, Álvarez MG, Lococo BE, Petti MA, Bertocchi GL, Armenti AH. El impacto de las condiciones socioeconómicas en la evolución de la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62 (11): 1224-1232.
8. Costa Chaves G, Abi-Saab Arrieche M, Rode J, Mechali D, Ouverney Reis P, Vieira Alves R, et al. Estimación de la demanda de medicamentos antichagásicos: una contribución para el acceso en América Latina. *Rev Panam Salud Pública* 2017; 41: e45.

Marco de referencia 8. Pacientes con enfermedad de Chagas crónica y daño orgánico específico

Evaluación

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Problema	¿El problema es una prioridad? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe	El panel señaló que la pregunta constituía una prioridad.	
Efectos deseables	¿Qué tan importantes son los efectos deseables previstos? <input checked="" type="radio"/> Triviales <input type="radio"/> Poco importantes <input type="radio"/> Moderadamente importantes <input type="radio"/> Muy importantes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe	Véase el anexo 4, SOF 12.	
Efectos indeseables	¿Qué tan importantes son los efectos indeseables previstos? <input type="radio"/> Muy importantes <input type="radio"/> Moderadamente importantes <input checked="" type="radio"/> Poco importantes <input type="radio"/> Triviales <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe		

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Certeza de la evidencia	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre la exactitud de la prueba?</p> <p><input type="radio"/> Muy baja</p> <p><input type="radio"/> Baja</p> <p><input checked="" type="radio"/> Moderada</p> <p><input type="radio"/> Alta</p> <p><input type="radio"/> No se incluyó ningún estudio</p>	<p>La certeza global aportada por los estudios aleatorizados es MODERADA, por imprecisión.</p>	<p>El panel decidió considerar solamente la evidencia aportada por los estudios aleatorizados.</p>
Valores	<p>¿Existe una incertidumbre o variabilidad importantes acerca del valor que otorgan las personas a los principales resultados?</p> <p><input type="radio"/> Hay incertidumbre o variabilidad importantes</p> <p><input checked="" type="radio"/> Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes</p> <p><input type="radio"/> No hay incertidumbre ni variabilidad importantes</p>	<p>No se encontraron estudios sobre los valores y preferencias de los pacientes en este escenario. Un estudio que evaluó el impacto sociocultural de la enfermedad de Chagas indica que padecer la enfermedad posiblemente se asocia con una menor probabilidad de conseguir trabajo, lo que trae aparejados problemas psicosociales que influyen negativamente en la vida personal y familiar (4).</p>	<p>Se debatió según la experiencia de los miembros del panel. Algunos argumentaron que muchos pacientes prefieren no recibir tratamiento tripanocida para no exponerse a los efectos adversos de la intervención. También se consideró que muchos pacientes interpretan el hecho de aceptar el tratamiento como un aspecto negativo, ya que se exponen a la estigmatización asociada a la enfermedad de Chagas.</p>
Balance de los efectos	<p>¿Un balance de los efectos deseables y los efectos indeseables favorece la intervención o la comparación?</p> <p><input type="radio"/> Favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación</p> <p><input checked="" type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel juzgó que, en ausencia de beneficios importantes, el balance no favorece ni la intervención ni el comparador.</p>	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Recursos necesarios	<p>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Los costos son elevados <input checked="" type="radio"/> Los costos son moderados <input type="radio"/> Los costos y los ahorros son insignificantes <input type="radio"/> Los ahorros son moderados <input type="radio"/> Los ahorros son grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe 	<p>El costo anual medio del tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en distintos países de América Latina se estimó entre US\$ 439,29 y US\$ 584,25 (5-7).</p> <p>En aquellos pacientes que presenten complicaciones cardíacas y requieran atención en centros especializados, el costo estimado se encuentra entre US\$ 4.463,24 y US\$ 9.601,10 (7, 8).</p>	<p>Al no constatar beneficios contundentes en términos de desenlaces clínicamente relevantes, el panel estimó que la indicación de tratamiento en este subgrupo de pacientes posiblemente derivaría en un aumento moderado de los costos.</p>
Equidad	<p>¿Cuál sería la repercusión en lo que respecta a la equidad en materia de salud?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> La reduciría <input checked="" type="radio"/> Probablemente la reduciría <input type="radio"/> Probablemente no habría ninguna repercusión <input type="radio"/> Probablemente la aumentaría <input type="radio"/> La aumentaría <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	<p>El panel coincidió en que existe una población en desventaja: las personas que tienen menor probabilidad de acceso a intervenciones terapéuticas por diferencias socioeconómicas y geográficas.</p> <p>En un estudio en el que se evaluó el impacto de las condiciones socioeconómicas sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica, se señalan las siguientes variables como marcadores de buena evolución (9):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor tiempo de residencia en área endémica (HR = 0,97 [0,96-0,99]; $p = 0,004$). • Menor índice de hacinamiento (HR = 0,82 [0,70- 0,97]; $p = 0,022$). • Mayor cobertura social (HR = 1,46 [1,01-2,09]; $p = 0,04$). • Más años de educación (HR = 0,88 [0,80-0,97]; $p = 0,01$). <p>Un estudio concluye que la oferta de antichagásicos en 14 países de América Latina alcanzaría para cubrir menos del 1% de la demanda estimada en mayores de 15 años (10). Se ha descrito la dificultad adicional de brindar tratamiento a pacientes en áreas con recursos limitados, como las áreas rurales (2).</p>	<p>El panel consideró que los recursos utilizados para tratar a pacientes con daño orgánico específico podrían destinarse a otras poblaciones con mucha mayor probabilidad de obtener beneficios.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Aceptabilidad	<p>¿La intervención es aceptable para los interesados directos clave?</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe </p>		<p>Varía según la consideración del profesional tratante.</p>
Factibilidad	<p>¿Es factible implementar la intervención?</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe </p>	<p>En un estudio cualitativo se observaron barreras para la distribución y el acceso al tratamiento de la enfermedad de Chagas, entre las que destacan las correspondientes a la oferta del tratamiento: falta de búsqueda sistemática de casos, poca articulación entre los niveles de atención y los actores del sistema de salud y falta de capacitación del equipo de salud respecto al tratamiento y el seguimiento de los pacientes (1). Se han descrito dificultades en la provisión de antichagásicos por problemas en la cadena de abastecimiento, falta de información sobre el tratamiento impartido, fallas en el sistema de monitoreo y dificultades geográficas de acceso. (2, 3).</p>	<p>Es factible pero depende de la disponibilidad de los fármacos.</p>

Resumen de juicios

	Juicio						
Problema	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Triviales	Poco importantes	Moderadamente importantes	Muy importantes		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Muy importantes	Moderadamente importantes	Poco importantes	Triviales		Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyó ningún estudio
Valores	Hay incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay incertidumbre ni variabilidad importantes			
Balance de los efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos necesarios	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Equidad	La reduciría	Probablemente la reduciría	Probablemente no habría ninguna repercusión	Probablemente la aumentaría	La aumentaría	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Conclusiones

¿Deberían administrarse tripanocidas a los pacientes con enfermedad de Chagas crónica y daño orgánico específico o es mejor no indicar tratamiento?

Tipo de decisión	Recomendación fuerte en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional en contra de la intervención <input checked="" type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación fuerte a favor de la intervención <input type="radio"/>
Decisión	El panel de la OPS sugiere NO indicar tratamiento tripanocida en pacientes con enfermedad de Chagas (infección crónica) con daño orgánico específico (recomendación condicional, basada en la certeza moderada sobre los efectos de la intervención).				
Justificación	El panel otorgó mayor peso a los aspectos negativos de la intervención (efectos adversos, aumento de los costos, aumento de la inequidad) antes que a los beneficios marginales observados. El panel consideró que el balance entre beneficios y aspectos negativos no se inclinaba en forma definitiva hacia ninguno de los dos lados y tuvo en cuenta la posible variabilidad en los valores y preferencias de los pacientes, lo que determinó que la fuerza de la recomendación fuese condicional.				
Consideraciones sobre los subgrupos	Algunos pacientes o médicos podrían otorgar más peso a los beneficios potenciales (aunque sean pequeños) y optar por seguir el tratamiento. Sugerimos entablar un proceso de toma de decisiones compartidas informando al paciente de los beneficios y perjuicios potenciales de la intervención. En pacientes inmunodeprimidos (coinfección por VIH, trasplantados), los beneficios potenciales podrían ser considerablemente mayores (evitar reagudizaciones [tasa de reactivación media observada en personas con inmunodepresión posterior a trasplante o en tratamiento con inmunosupresores, del 27,86%; anexo 7] y sus consecuencias), lo cual debería plantearse en el momento de tomar la decisión.				
Consideraciones sobre la implementación	Debe asegurarse la provisión de medicamentos y el acceso a los servicios de atención médica, especialmente en aquellas poblaciones en desventaja de acceso.				
Seguimiento y evaluación	El paciente debe ser seguido periódicamente de forma regular y sostenida.				
Prioridades en cuanto a la investigación					

Resumen de referencias

1. Klein K, Burrone MS, Alonso JP, Rey Ares L, García Martí S, Lavenia A, et al. Estrategia para mejorar el acceso al tratamiento etiológico para la enfermedad de Chagas en el primer nivel de atención en Argentina. *Rev Panam Salud Pública* 2017; 41: e20.
2. Yun O, Lima MA, Ellman T, Chambi W, Castillo S, Flevaud L, Roddy P, Parreño F, Albajar Viñas P, Palma PP. Feasibility, Drug Safety, and Effectiveness of Etiological Treatment Programs for Chagas Disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-Year Experience of Médecins Sans Frontières. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3 (7): e488.
3. Manne J, Snively CS, Levy MZ, Reich MR. Supply Chain Problems for Chagas Disease Treatment. *Lancet Infect Dis* 2012; 12 (3): 173-175.
4. Storino R, Auger S, San Martino M, Urrutia MI, Jörg M. Aspectos biológicos, psicológicos y sociales de la discriminación del paciente Chagásico en Argentina. *Rev. Salud Pública* 2002; 4 (3): 258-269.
5. Moncayo A. Progress towards interruption of transmission of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94 Suppl 1: 401-404.
6. Schenone H. Human infection by *Trypanosoma cruzi* in Chile: epidemiology estimates and costs of care and treatment of the chagasic patient. *Bol Chil Parasitol* 1998; 53 (1-2): 23-26.
7. Castillo-Riquelme M, Guhl F, Turriago B, Pinto N, Rosas F, Flórez Martínez M, Fox-Rushby J, Davies C, Campbell-Lendrum D, Gurtler RE. The Costs of Preventing and Treating Chagas Disease in Colombia. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2 (11): e336.
8. Vallejo M, Montenegro P, Reyes PA. How much does the medical treatment of chronic Chagas cardiopathy cost? Direct costs in a cardiology hospital. *Arch Cardiol Mex* 2002; 72 (2): 129-137.
9. Viotti R, Vigliano CA, Álvarez MG, Lococo BE, Petti MA, Bertocchi GL, Armenti AH. El impacto de las condiciones socioeconómicas en la evolución de la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62 (11): 1224-1232.
10. Costa Chaves G, Abi-Saab Arrieche M, Rode J, Mechali D, Ouverney Reis P, Vieira Alves R, et al. Estimación de la demanda de medicamentos antichagásicos: una contribución para el acceso en América Latina. *Rev Panam Salud Pública* 2017; 41: e45.



Foto: OPS / OMS

Marco de referencia 9. Paciente con enfermedad de Chagas aguda/congénita

Evaluación

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Problema	¿El problema es una prioridad? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe	El panel consideró la pregunta como probablemente prioritaria.	
Efectos deseables	¿Qué tan importantes son los efectos deseables previstos? <input type="radio"/> Triviales <input type="radio"/> Poco importantes <input type="radio"/> Moderadamente importantes <input checked="" type="radio"/> Muy importantes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe	Véase el anexo 4, SOF 13.	Al no haber encontrado ensayos aleatorizados controlados, se incluyeron estudios de una única rama con seguimiento de al menos un año, que describen la negativización de la parasitemia al año o la negativización de la serología a los 2-3 años. Ninguna investigación describe el desarrollo o la progresión del daño orgánico específico ni desenlaces en pacientes embarazadas o lactantes.
Efectos indeseables	¿Qué tan importantes son los efectos indeseables previstos? <input type="radio"/> Muy importantes <input type="radio"/> Moderadamente importantes <input checked="" type="radio"/> Poco importantes <input type="radio"/> Triviales <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe		

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Certeza de la evidencia	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre la exactitud de la prueba?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se incluyó ningún estudio 	<p>La información proviene de estudios observacionales no controlados.</p>	
Valores	<p>¿Existe una incertidumbre o variabilidad importantes acerca del valor que otorgan las personas a los principales resultados?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Hay incertidumbre o variabilidad importantes <input type="radio"/> Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes <input checked="" type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes <input type="radio"/> No hay incertidumbre ni variabilidad importantes 	<p>No encontramos estudios que hayan evaluado los valores y preferencias de los pacientes en este escenario.</p>	<p>El panel consideró que, ante la posibilidad de evitar la cronificación de la enfermedad de Chagas, la gran mayoría de las personas preferirían recibir tratamiento.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Balace de los efectos	<p>¿Un balance de los efectos deseables y los efectos indeseables favorece la intervención o la comparación?</p> <p><input type="radio"/> Favorece la comparación</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece la comparación</p> <p><input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Favorece la intervención</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel consideró que la infección aguda por Chagas es una situación potencialmente catastrófica, lo cual se sustenta en los siguientes datos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin tratamiento, el 100% de los pacientes desarrollan la fase crónica de la enfermedad. • La gran mayoría de los pacientes presentan daño miocárdico durante la etapa aguda de la infección (8). • La mortalidad de la enfermedad de Chagas aguda ronda el 10% (8, 9). <p>Considerando entonces, a partir de los beneficios potenciales observados en términos de negativización de la serología y la parasitemia, que el tratamiento en esta fase podría repercutir positivamente sobre la evolución de estos pacientes, el panel juzgó que los beneficios superan los aspectos negativos de la intervención.</p>	
Recursos necesarios	<p>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</p> <p><input type="radio"/> Los costos son elevados</p> <p><input type="radio"/> Los costos son moderados</p> <p><input type="radio"/> Los costos y los ahorros son insignificantes</p> <p><input type="radio"/> Los ahorros son moderados</p> <p><input checked="" type="radio"/> Los ahorros son grandes</p> <p><input type="radio"/> Varían</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>Dos modelos económicos demuestran que el tratamiento temprano de la enfermedad de Chagas congénita es costoefectivo (4, 5).</p>	<p>El panel coincidió en que evitar la progresión a la fase crónica de la enfermedad seguramente supondrá ahorros moderados, teniendo en cuenta además que el costo directo de los fármacos tripanocidas no es elevado.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Equidad	<p>¿Cuál sería la repercusión en lo que respecta a la equidad en materia de salud?</p> <p><input type="radio"/> La reduciría</p> <p><input type="radio"/> Probablemente la reduciría</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no habría ninguna repercusión</p> <p><input type="radio"/> Probablemente la aumentaría</p> <p><input type="radio"/> La aumentaría</p> <p><input checked="" type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> No se sabe</p>	<p>El panel coincidió en que existe una población en desventaja: las personas que tienen menor probabilidad de acceso a intervenciones terapéuticas por diferencias socioeconómicas y geográficas.</p> <p>En un estudio en el que se evaluó el impacto de las condiciones socioeconómicas sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica, se identificaron las siguientes variables como marcadores de buena evolución (6):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor tiempo de residencia en área endémica (HR = 0,97 [0,96-0,99]; $p = 0,004$). • Menor índice de hacinamiento (HR = 0,82 [0,70- 0,97]; $p = 0,022$). • Mayor cobertura social (HR = 1,46 [1,01-2,09]; $p = 0,04$). • Más años de educación (HR = 0,88 [0,80-0,97]; $p = 0,01$). <p>Existen múltiples barreras que dificultan el acceso equitativo al tratamiento. Una de ellas es la oferta heterogénea e insuficiente de medicamentos para la demanda estimada (7).</p> <p>Se ha descrito la dificultad adicional de brindar tratamiento a pacientes en áreas con recursos limitados, como las áreas rurales (2).</p>	<p>Existe una población en desventaja (socioeconómica, geográfica). El panel coincidió en que las personas en desventaja tienen mayor probabilidad de beneficiarse si reciben tratamiento, pero tienen menor probabilidad de acceder al mismo.</p>

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Aceptabilidad	<p>¿La intervención es aceptable para los interesados directos clave?</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe </p>		
Factibilidad	<p>¿Es factible implementar la intervención?</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe </p>	<p>En un estudio cualitativo se observaron barreras para la distribución y el acceso al tratamiento de la enfermedad de Chagas, entre las que destacan las correspondientes a la oferta del tratamiento: falta de búsqueda sistemática de casos, poca articulación entre los niveles de atención y los actores del sistema de salud y falta de capacitación del equipo de salud respecto al tratamiento y el seguimiento de los pacientes (1).</p> <p>Se han descrito dificultades en la provisión de antichagásicos por problemas en la cadena de abastecimiento, falta de información sobre el tratamiento impartido, fallas en el sistema de monitoreo y dificultades geográficas de acceso (2, 3).</p>	<p>Es factible pero depende de la disponibilidad de los fármacos.</p>

Resumen de juicios

	Juicio						
Problema	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Triviales	Poco importantes	Moderadamente importantes	Muy importantes		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Muy importantes	Moderadamente importantes	Poco importantes	Triviales		Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyó ningún estudio
Valores	Hay incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay incertidumbre ni variabilidad importantes			
Balance de los efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos necesarios	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Equidad	La reduciría	Probablemente la reduciría	Probablemente no habría ninguna repercusión	Probablemente la aumentaría	La aumentaría	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Conclusiones

¿Deberían administrarse tripanocidas para la enfermedad de Chagas aguda/congénita o es mejor no indicar tratamiento?

Tipo de decisión	Recomendación fuerte en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación fuerte a favor de la intervención <input checked="" type="radio"/>
Decisión	El panel de la OPS recomienda administrar tratamiento tripanocida antes que no administrar tratamiento en pacientes con enfermedad de Chagas aguda/congénita (recomendación fuerte, basada en una certeza muy baja sobre los efectos de la intervención).				
Justificación	El panel interpretó que el tratamiento tripanocida en este escenario podría asociarse a beneficios significativos en el contexto de una situación catastrófica, ya que la mortalidad en esta fase (aguda) es elevada (cerca al 5%), aun cuando se recibe tratamiento tripanocida, y el 100% de los pacientes que no son tratados progresan a la fase crónica. De esta forma, y considerando que los efectos adversos severos del tratamiento son excepcionales, se sustenta la recomendación fuerte en el contexto de una certeza muy baja sobre los efectos de la intervención.				
Consideraciones sobre los subgrupos					
Consideraciones sobre la implementación	Debe asegurarse la provisión de medicamentos y el acceso a los servicios de atención médica, especialmente en aquellas poblaciones en desventaja de acceso.				
Seguimiento y evaluación	El paciente debe ser seguido periódicamente de forma regular y sostenida.				
Prioridades en cuanto a la investigación					

Resumen de referencias

1. Klein K, Burrone MS, Alonso JP, Rey Ares L, García Martí S, Lavenia A, et al. Estrategia para mejorar el acceso al tratamiento etiológico para la enfermedad de Chagas en el primer nivel de atención en Argentina. *Rev Panam Salud Pública* 2017; 41: e20.
2. Yun O, Lima MA, Ellman T, Chambi W, Castillo S, Flevaud L, Roddy P, Parreño F, Albajar Viñas P, Palma PP. Feasibility, Drug Safety, and Effectiveness of Etiological Treatment Programs for Chagas Disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-Year Experience of Médecins Sans Frontières. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3 (7): e488.
3. Manne J, Snively CS, Levy MZ, Reich MR. Supply Chain Problems for Chagas Disease Treatment. *Lancet Infect Dis* 2012; 12 (3): 173-175.
4. Billot C, Torrico F, Carlier Y. Cost effectiveness study of a control program of congenital Chagas disease in Bolivia. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38 Supl 2: 108-113.
5. Sicuri E, Muñoz J, Pinazo MJ, Posada E, Sanchez J, Alonso PL, Gascon J. Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non endemic area. *Acta Trop* 2011; 118 (2): 110-117.
6. Viotti R, Vigliano CA, Álvarez MG, Lococo BE, Petti MA, Bertocchi GL, Armenti AH. El impacto de las condiciones socioeconómicas en la evolución de la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62 (11): 1224-1232.
7. Costa Chaves G, Abi-Saab Arrieche M, Rode J, Mechali D, Ouverney Reis P, Vieira Alves R, et al. Estimación de la demanda de medicamentos antichagásicos: una contribución para el acceso en América Latina. *Rev Panam Salud Pública* 2017; 41: e45.
8. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol* 1997; 60 (1): 49-54.
9. Dias JCP. Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil: estudo clínico-epidemiológico a partir da fase aguda, entre 1940 e 1982. Tesis doctoral presentada en la Universidad Federal de Minas Gerais, Facultad de Medicina, 1982.

Marco de referencia 10. Benznidazol frente a nifurtimox

Evaluación

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Problema	¿El problema es una prioridad? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe	El panel consideró la pregunta como probablemente prioritaria.	
Efectos deseables	¿Qué tan importantes son los efectos deseables previstos? <input checked="" type="radio"/> Triviales <input type="radio"/> Poco importantes <input type="radio"/> Moderadamente importantes <input type="radio"/> Muy importantes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe	Véase el anexo 4, SOF 14, 15.	En pacientes con Chagas agudo, al no encontrar ensayos aleatorizados controlados, se incluyeron estudios de una única rama con seguimiento de al menos un año, que describen la negativización de la parasitemia al año o la negativización de la serología a los 2-3 años. Hay pocas cohortes que comparen un tratamiento con el otro. No se describe el desarrollo o la progresión del daño orgánico específico. Ningún estudio describe los desenlaces en pacientes embarazadas o lactantes.
Efectos indeseables	¿Qué tan importantes son los efectos indeseables previstos? <input type="radio"/> Muy importantes <input type="radio"/> Moderadamente importantes <input type="radio"/> Poco importantes <input checked="" type="radio"/> Triviales <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe		Según la experiencia de los miembros del panel con cada uno de los fármacos, el nifurtimox se asocia con pérdida de peso y efectos psiquiátricos y el benznidazol se asocia con reacciones cutáneas y neurológicas.

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Certeza de la evidencia	<p>¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre la exactitud de la prueba?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se incluyó ningún estudio 	<p>En Chagas agudo, la información proviene de estudios observacionales no controlados.</p> <p>En Chagas crónico, se utilizaron estudios observacionales y aleatorizados con riesgo de sesgo e información indirecta.</p>	
Valores	<p>¿Existe una incertidumbre o variabilidad importantes acerca del valor que otorgan las personas a los principales resultados?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Hay incertidumbre o variabilidad importantes <input checked="" type="radio"/> Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes <input type="radio"/> Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes <input type="radio"/> No hay incertidumbre ni variabilidad importantes 	<p>No se encontraron estudios sobre las preferencias de los pacientes en este escenario.</p>	<p>Se estima que los pacientes podrían valorar en forma heterogénea el distinto perfil toxicológico de ambos fármacos.</p>
Balance de los efectos	<p>¿Un balance de los efectos deseables y los efectos indeseables favorece la intervención o la comparación?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece la comparación <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	<p>En ausencia de evidencias confiables que sugieran beneficios de una intervención sobre la otra, el panel sustentó su juicio en el perfil toxicológico de los dos fármacos, considerándolo similar.</p>	

	Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Recursos necesarios	<p>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Los costos son elevados <input type="radio"/> Los costos son moderados <input checked="" type="radio"/> Los costos y los ahorros son insignificantes <input type="radio"/> Los ahorros son moderados <input type="radio"/> Los ahorros son grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No se sabe 	<p>Ambos fármacos tienen un costo similar.</p>	
Equidad	<p>¿Cuál sería la repercusión en lo que respecta a la equidad en materia de salud?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> La reduciría <input type="radio"/> Probablemente la reduciría <input checked="" type="radio"/> Probablemente no habría ninguna repercusión <input type="radio"/> Probablemente la aumentaría <input type="radio"/> La aumentaría <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	<p>El panel consideró que, si ambos fármacos están disponibles, no existiría un impacto sobre la equidad al indicar una u otra alternativa.</p>	
Aceptabilidad	<p>¿La intervención es aceptable para los interesados directos clave?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 		
Factibilidad	<p>¿Es factible implementar la intervención?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No se sabe 	<p>No se identificaron estudios que analicen la aplicación del tratamiento con benznidazol en comparación con el nifurtimox. La factibilidad de indicar una u otra farmacoterapia dependerá de la disponibilidad de los medicamentos.</p>	

Resumen de juicios

	Juicio						
Problema	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Efectos deseables	Triviales	Poco importantes	Moderadamente importantes	Muy importantes		Varía	No se sabe
Efectos indeseables	Muy importantes	Moderadamente importantes	Poco importantes	Triviales		Varía	No se sabe
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyó ningún estudio
Valores	Hay incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay incertidumbre ni variabilidad importantes			
Balance de los efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No se sabe
Recursos necesarios	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varía	No se sabe
Equidad	La reduciría	Probablemente la reduciría	Probablemente no habría ninguna repercusión	Probablemente la aumentaría	La aumentaría	Varía	No se sabe
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No se sabe

Conclusiones

¿Debería usarse el benznidazol o el nifurtimox para la enfermedad de Chagas aguda/crónica?

Tipo de decisión	Recomendación fuerte en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional en contra de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación <input checked="" type="radio"/>	Recomendación condicional a favor de la intervención <input type="radio"/>	Recomendación fuerte a favor de la intervención <input type="radio"/>
Decisión	El panel de la OPS sugiere indicar benznidazol o nifurtimox en forma indistinta en pacientes con enfermedad de Chagas (infección aguda o crónica) (recomendación condicional, basada en la certeza muy baja sobre los efectos de indicar un fármaco antes que el otro).				
Justificación	Ante la incertidumbre resultante del análisis de las evidencias disponibles para esta comparación, el panel coincidió en que ambos fármacos han demostrado ser efectivos y poseen un perfil toxicológico similar.				
Consideraciones sobre los subgrupos					
Consideraciones sobre la implementación					
Seguimiento y evaluación					
Prioridades en cuanto a la investigación					

Anexo6

Análisis de la precisión de los métodos diagnósticos por test comercial

Prueba	Test	Laboratorio	Análisis global		Número de estudios
			Sensibilidad	Especificidad	
ELISA	Abbot	Abbot	97,9	98,8	5
ELISA	Adlatis	Adlatis	99,1	51,2	1
ELISA	Bioelisa	Biokit	98,5	99	3
ELISA	Bioelisacruzi	Biolab	98,3	98,8	4
ELISA	Biomanguinhos	Biomanguinhos	100	93,3	1
ELISA	Biozima	Lemos	97,7	96,9	1
ELISA	Biozima	Polychaco	100	94,6	1
ELISA	BLK	BLK	97,6	100	1
ELISA	Celisa	Cellabs	100	100	1
ELISA	Chagas ELISA	Ebram	97,6	97,7	1
ELISA	Chagas III	Bios Chile	95,3	96	4
ELISA	Chagatek	Lemos	97,7	92,2	4
ELISA	Chagatest	Wiener	95,5	95,2	6
ELISA	Dia Kit	Gador	99,6	99,1	1
ELISA	Elisacruzi	Biomerieux	99	94,8	3

Prueba	Test	Laboratorio	Análisis global		Número de estudios
			Sensibilidad	Especificidad	
ELISA	GenCell	Gencell	95,1	94,5	1
ELISA	Gull	Gull	100	98,5	1
ELISA	Hemagen	Hemagen	99,3	96,7	2
ELISA	Hemobio	Embrabio	99,8	96	2
ELISA	IgG-ELISA	Novatec	100	87,5	1
ELISA	IICS	IICS	98,8	98,1	1
ELISA	Imuno-Elisa	Wama	99,5	96,5	1
ELISA	IVD	IVD	100	93	1
ELISA	Ortho	Ortho	98,3	99,4	3
ELISA	Pharmatest	Pharmatest	53,3	99,9	1
ELISA	Premier	Meridian	91,6	99,9	3
ELISA-r	Chagatest V3	Wiener	89	98,5	6
ELISA-r	Fiocruz	Biomanguinhos	97	99,3	2
ELISA-r	Gold Elisa	Gold Elisa	100	99,3	1
ELISA-r	Pathozyme	Omega	99,2	97,6	2
HAI	Biochagas	Bioshop	84,8	98,1	1
HAI	Cecon	Cecon	93,4	91,4	2
HAI	Chagas-HAI	Ebram	91,9	85,5	3
HAI	Chagatest	Wiener	86,9	99,2	6
HAI	Fiocruz	Biomanguinhos	44,2	96,6	1
HAI	Hemacruzi	Biolab	96,7	98,5	4
HAI	Hemagen	Hemagen	93,3	90,3	2
HAI	Imuno-HAI	Wama	98,2	96,3	2
HAI	Imunoserum	Lemos	96,9	93,8	2
HAI	Salk	Biotec São Paulo	93,5	97,1	1
HAI	Trilab	Trilab	71,5	97,7	1

Prueba	Test	Laboratorio	Análisis global		Número de estudios
			Sensibilidad	Especificidad	
ICT	AB rapid	Bioline	88	100	1
ICT	Chagas Detect	Inbios	94,2	97,5	7
ICT	Chagas Quick	Cypress	92,9	93,2	1
ICT	Check Chagas	Wiener	90,2	98,4	3
ICT	Immunocomb	Orgenics	97,3	94	1
ICT	Onsite	CTK	92,9	94,3	2
ICT	Operon	Operon	90,2	94	5
ICT	SD-Chagas	StandardDiagnostics	90,6	94	1
ICT	Serodia	Furijibio	94,2	94,8	1
ICT	Stat-Pak	ChemBio	94,7	98,5	17
CMIA	Architect	Abbot	98,9	92,8	3
CMIA	Prism	Abbot	100	99,9	1
CMIA	Immolute	Siemens	100	88,7	1
IFI	Immunocruzi	Biolab	96,4	89,8	6
PA	ID-Chagas		96,2	98,9	3
PA	Serodia		100	97,7	1

Anexo 7

Reactivación de la enfermedad de Chagas en inmunodeprimidos

Fármacos tripanocidas en comparación con placebo para profilaxis secundaria de la enfermedad de Chagas			
Bibliografía:			
Evaluación de la certeza		Resumen de los resultados	
Número de participantes (estudios) Seguimiento	Tasas de eventos de estudio (%)		Impacto
	Con placebo	Con tripanocidas	
Reactivación			
92 estudios observacionales ¹⁻⁹²	<p>Prevalencia observada de reactivación (parasitemia) sin profilaxis: pacientes inmunodeprimidos (global, sin VIH), 27,86%; trasplante hepático, 1,76%; trasplante de médula ósea, 23,33%; trasplante renal, 27,27%; trasplante cardíaco, 30,89%; VIH/sida, 39,58%.</p> <p>Muerte por reactivación: trasplante cardíaco, 1,71%.</p> <p>Prevalencia observada de reactivación con profilaxis: trasplante cardíaco, 100%; terapia con esteroides, 0%.</p>		

IC: intervalo de confianza.

Referencias

1. Schiavelli R, Maiolo E, Sabatiello D, et al. Chagas disease and kidney transplant. World Transplant Congress, Boston, 2006. Resumen núm. 1120.
2. Chagas' Disease Argentine Collaborative Transplant Consortium, Casadei D. Chagas' Disease and Solid Organ Transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42 (9): 3354-3359.
3. Campos SV, Strabelli TM, Amato Neto V, Silva CP, Bacal F, Bocchi EA, Stolf NA. Risk Factors for Chagas' Disease Reactivation After Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27 (6): 597-602.
4. Dictar M, Sinagra A, Verón MT, Luna C, Dengra C, De Rissio A, Bayo R, Ceraso D, Segura E, Koziner B, Riarte A. Recipients and donors of bone marrow transplants suffering from Chagas' disease: management and preemptive therapy of parasitemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21 (4): 391-393.
5. Thambo S, Passalacqua W, Van Cauwelaert R, Lazcano F. Chagas' disease in patients with renal transplantation. *Rev Med Chil* 1989; 117 (1): 18-22.
6. Rassi A, Amato Neto V, De Siqueira AF, Ferriolli Filho F, Amato VS, Rassi Júnior A. Efeito protetor do benznidazol contra a reativação parasitária em pacientes cronicamente infectados pelo *Trypanosoma cruzi* e tratados com corticóide em virtude de afecções associadas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; 32 (5): 475-482.
7. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, De Rissio A, Maiolo E, García MM, Jacob N, Pattin M, Lauricella M, Segura EL, Vázquez M. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clin Infect Dis* 1999; 29 (3): 561-567.
8. Altclas J, Sinagra A, Dictar M, Luna C, Verón MT, De Rissio AM, García MM, Salgueira C, Riarte A. Chagas disease in bone marrow transplantation: an approach to preemptive therapy. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36 (2): 123-129.
9. Díez M, Favaloro L, Bertolotti A, Burgos JM, Vigliano C, Lastra MP, Levin MJ, Arnedo A, Nagel C, Schijman AG, Favaloro RR. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7 (6): 1633-1640.
10. D'Albuquerque LA, Gonzalez AM, Filho HL, Copstein JL, Larrea FI, Mansero JM, Perón G Jr, Ribeiro MA Jr, Oliveira e Silva A. Liver Transplantation from Deceased Donors Serologically Positive for Chagas Disease. *Am J Transplant* 2007; 7 (3): 680-684.
11. Stolf NA, Higushi L, Bocchi E, Bellotti G, Auler JO, Uip D, Amato Neto V, Pileggi F, Jatene AD. Heart transplantation in patients with Chagas' disease cardiomyopathy. *J Heart Transplant* 1987; 6 (5): 307-312.
12. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira LF, Issa VS, Moreira SA, Das Dores Cruz F, Strabelli T, Stolf NA, Ramires JA. Mycophenolate Mofetil Increased Chagas Disease Reactivation in Heart Transplanted Patients: Comparison Between Two Different Protocols. *Am J Transplant* 2005; 5 (8): 2017-2021.
13. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, Uip D, Bacal F, Higuchi ML, Amato-Neto V, Fiorelli A, Stolf NA, Jatene AD, Pileggi F. Heart transplantation for chronic chagas' heart disease. *Ann Thorac Surg* 1996; 61 (6): 1727-1733.
14. Sadala MLA, Stolf NAG, Bicudo MAV. Transplante cardíaco (TC): a experiência do portador da doença de Chagas. *Rev Esc Enferm USP* 2009; 43 (3): 588-595.
15. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC). Chagas Disease After Organ Transplantation — United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 210-212.
16. Figueiredo JFC, Martinez R, Da Costa JC, Neto M, Suaid HJ, Ferraz AS. Transmission of Chagas' disease through renal transplantation: Report of a case. *Trans R Soc Top Med Hyg* 1990; 84: 61-62.

17. Lopes de Faria J, Alves G. Transmission of Chagas' disease through cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1993; 563: 746-747.
18. De Arteaga J, Massari PU, Galli B, Garzón Maceda F, Zlocowsky JC. Renal transplantation and Chagas' disease. *Transplant Proc* 1992; 24: 1900-1901.
19. Ferraz AS, Figueiredo JFC. Transmission of Chagas' disease through kidney transplant: occurrence of the acute form of the disease in two patients from the same donor. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1993; 35: 461-463.
20. Barcán L, Luna C, Clara L, Sinagra A, Valledor A, De Rissio AM, Gadano A, García MM, De Santibañes E, Riarte A. Transmission of *T. cruzi* infection via liver transplantation to a nonreactive recipient for Chagas' disease. *Liver Transpl* 2005; 11 (9): 1112-1116.
21. Almeida EA, Ramos Júnior AN, Correia D, Shikanai-Yasuda MA. Co-infection *Trypanosoma cruzi*/HIV: systematic review (1980-2010). *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44 (6): 762-770.
22. De Freitas VL, Da Silva SC, Sartori AM, Bezerra RC, Westphalen EV, Molina TD, Teixeira AR, Ibrahim KY, Shikanai-Yasuda MA. Real-Time PCR in HIV/*Trypanosoma Cruzii* Coinfection with and without Chagas Disease Reactivation: Association with HIV Viral Load and CD4 Level. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5 (8): e1277.
23. Spina-França A, Livramento JA, Machado LR, Yassuda N. Anticorpos a *Trypanosoma cruzi* no líquido cefalorraqueano. *Arq Neuro-Psiquiat* 1988; 46: 374-378.
24. Libaak NE, González MI, Gutfraind E, Wainstein JM, Simone A, Caravello O. Mielomeningoencefalitis candidiásica asociada a meningitis por *Trypanosoma cruzi* en un paciente portador de SIDA. *Rev Asoc Med Argentina* 1993; 106 (2): 4-8.
25. Manigot DA. SIDA y Chagas: la dificultad de globalizar los protocolos. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 522-524.
26. Bisugo MC, Araújo MFL, Nunes EV, Cunha EA, Oliveira Jr OC, Guilherme CS, et al. Isolamento de *Trypanosoma cruzi* por xenocultura após aplicação de xenodiagnóstico in vivo e/ou in vitro em pacientes na fase crônica da doença de Chagas e na co-infecção pelo HIV. *Rev Inst Adolfo Lutz* 1998; 57 (2): 89-96.
27. Jesus-Pedro R. Doença de Chagas e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: Quantos estariam co-infectados no Brasil? *JBA São Paulo* 2001; 2: 5-6.
28. Corti M. Enfermedad de Chagas y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Enf Emerg* 2003; 5 (1): 13-17.
29. Vaidian AK, Weiss LM, Tanowitz HB. Chagas' disease and AIDS - Review. *Kinetoplastid Biol Dis* 2004; 3: 1-6.
30. Auger SR, Storrino R, Rosa M, Caravello O, González MJ, Botaro E, et al. Chagas y SIDA, la importancia del diagnóstico precoz. *Rev Argent Cardiol* 2005; 73: 439-445.
31. Pereira RE, Pimentel RA, Canela JR, Santos EO. Meningoencefalite chagásica em portadores de HIV. *J Bras Med* 2006; 90 (1/2): 18-21.
32. Ramos AN Jr. Inclusão da reativação da doença de Chagas como uma condição definidora de AIDS para fins de vigilância epidemiológica no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37 (2): 192-193.
33. Aguiar JI, Setti Aguiar E. Serologic Testing for Chagas' Disease and HIV in Counseling Programs and Blood Banks in Midwest Brazil. *Braz J Infect Dis* 1999; 3 (5): 176-179.
34. Cohen JE, Tsai EC, Ginsberg HJ, Godes J. Pseudotumoral chagasic meningoencephalitis as the first manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Surg Neurol* 1998; 49 (3): 324-327.

35. Iliovich E, López R, Kum M, Uzandizaga G. Peritonitis espontánea chagásica en un enfermo de sida. *Medicina (B Aires)* 1998; 58 (5 Pt 1): 507-508.
36. Sartori AM, Shikanai-Yasuda MA, Amato Neto V, Lopes MH. Follow-up of 18 patients with human immunodeficiency virus infection and chronic Chagas' disease, with reactivation of Chagas' disease causing cardiac disease in three patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26 (1): 177-179.
37. Lazo J, Meneses ACO, Rocha A, Frenkel JK, Marquez JO, Chapadeiro E, Reis Lopes E. Meningoencefalites toxoplásmica e chagásica em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana: diagnóstico diferencial anatomopatológico e tomográfico. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998; 31 (2): 163-171.
38. Lazo J, Meneses AC, Rocha A, Ferreira MS, Marquez JO, Chapadeiro E, Lopes ER. Chagasic meningoencephalitis in the immunodeficient. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56 (1): 93-97.
39. Sartori AM, Lopes MH, Benvenuti LA, Caramelli B, Di Pietro A, Nunes EV, Ramirez LP, Shikanai-Yasuda MA. Reactivation of Chagas' disease in a human immunodeficiency virus-infected patient leading to severe heart disease with a late positive direct microscopic examination of the blood. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59 (5): 784-786.
40. Pacheco RS, Ferreira MS, Machado MI, Brito CM, Pires MQ, Da-Cruz AM, Coutinho SG. Chagas' disease and HIV co-infection: genotypic characterization of the *Trypanosoma cruzi* strain. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 93 (2): 165-169.
41. Ferreira MS, Nishioka SA, Silvestre MT, Borges AS, Nunes-Araújo FR, Rocha A. Reactivation of Chagas' disease in patients with AIDS: report of three new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1997; 25 (6): 1397-1400.
42. Montero A, Cohen JE, Martínez DP, Giovannoni AG. Tratamiento empírico anti-toxoplasma en SIDA y Chagas cerebral. Relato de dos casos, revisión de la bibliografía y propuesta de un algoritmo. *Medicina (B Aires)* 1998; 58 (5 Pt 1): 504-506.
43. Di Lorenzo GA, Pagano MA, Taratuto AL, Garau ML, Meli FJ, Pomsztein MD. Chagasic granulomatous encephalitis in immunosuppressed patients. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *J Neuroimaging* 1996; 6 (2): 94-97.
44. Freilij H, Altchek J, Muchnik G. Perinatal human immunodeficiency virus infection and congenital Chagas' disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 (2): 161-162.
45. Pimentel PC, Handfas BW, Carmignani M. *Trypanosoma cruzi* meningoencephalitis in AIDS mimicking cerebral metastases: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 1996; 54 (1): 102-106.
46. Sartori AM, Lopes MH, Caramelli B, Duarte MI, Pinto PL, Neto V, Amato Shikanai-Yasuda M. Simultaneous occurrence of acute myocarditis and reactivated Chagas' disease in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 21 (5): 1297-1299.
47. Robinson RD. Parasitic infections associated with HIV/AIDS in the Caribbean. *Bull Pan Am Health Organ* 1995; 29 (2): 129-137.
48. Pittella JE. Central nervous system involvement in Chagas' disease. An updating. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1993; 35 (2): 111-116.
49. Rocha A, De Meneses AC, Da Silva AM, Ferreira MS, Nishioka SA, Burgarelli MK, Almeida E, Turcato Júnior G, Metze K, Lopes ER. Pathology of patients with Chagas' disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50 (3): 261-268.
50. Nishioka SA, Ferreira MS, Rocha A, Burgarelli MK, Silva AM, Duarte MI, Schmitt FC. Reactivation of Chagas' disease successfully treated with benznidazole in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1993; 88 (3): 493-496.

51. De Oliveira Santos E, Dos Reis Canela J, Gomes Monção HC, Guedes Roque MJ. Reactivation of Chagas' disease leading to the diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome. *Braz J Infect Dis* 2002; 6 (6): 317-321.
52. Lages-Silva E, Ramirez LE, Silva-Vergara ML, Chiari E. Chagasic Meningoencephalitis in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome: Diagnosis, Follow-Up, and Genetic Characterization of *Trypanosoma cruzi*. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34 (1): 118-123.
53. Ferreira MS, Borges AS. Some aspects of protozoan infections in immunocompromised patients — a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97 (4): 443-457.
54. Sartori AM, Caiaffa-Filho HH, Bezerra RC, Do S Guilherme C, Lopes MH, Shikanai-Yasuda MA. Exacerbation of HIV viral load simultaneous with asymptomatic reactivation of chronic Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67 (5): 521-523.
55. Antunes AC, Cecchini FM, Bolli FV, Oliveira PP, Reboucas RG, Monte TL, Fricke D. Cerebral trypanosomiasis and AIDS. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60 (3-B): 730-733.
56. Harms G, Feldmeier H. HIV infection and tropical parasitic diseases - deleterious interactions in both directions? *Trop Med Int Health* 2002; 7 (6): 479-488.
57. Corti M, Trione N, Corbera K, Vivas C. Enfermedad de Chagas: otra causa de masa cerebral ocupante en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 194-195.
58. Cahn P, Belloso WH, Murillo J, Prada-Trujillo G. AIDS in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14 (1): 185-209.
59. Concetti H, Retegui M, Pérez G, Pérez H. Chagas' disease of the cervix uteri in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 2000; 31 (1): 120-122.
60. Silva N, O'Bryan L, Medeiros E, Holand H, Suleiman J, De Mendonca JS, Patronas N, Reed SG, Klein HG, Masur H, Badaro R. *Trypanosoma cruzi* meningoencephalitis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20 (4): 342-349.
61. Dos Santos SS, Almeida GM, Monteiro ML, Gemignani P, Duarte MI, Toscano CM, Barone AA. Ocular myositis and diffuse meningoencephalitis from *Trypanosoma cruzi* in an AIDS patient. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93 (5): 535-536.
62. Sartori AM, Sotto MN, Braz LM, Oliveira Júnior Oda C, Patzina RA, Barone AA, Shikanai-Yasuda MA. Reactivation of Chagas disease manifested by skin lesions in a patient with AIDS. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93 (6): 631-632.
63. Pagano MA, Segura MJ, Di Lorenzo GA, Garau ML, Molina HA, Cahn P, Perez H, Vítolo F, Grondona A, Piedimonte FC, Giannaula R, Ramia R, Miranda MA, Sierra H, Sica RE. Cerebral tumor-like American trypanosomiasis in acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45 (3): 403-406.
64. Galhardo MCG, Martins IA, Hasslocher-Moreno A, Salles Xavier S, Coelho JMC, Veríssimo Vasconcelos AC, Ribeiro RS. Reativação da infecção por *Trypanosoma cruzi* em paciente com síndrome de imunodeficiência adquirida. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; 32 (3): 291-294.
65. Sartori AM, Neto JE, Nunes EV, Braz LM, Caiaffa-Filho HH, Oliveira Oda C Jr, Neto VA, Shikanai-Yasuda MA. *Trypanosoma cruzi* parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *J Infect Dis* 2002; 186 (6): 872-875.
66. Perez-Ramirez L, Barnabé C, Sartori AM, Ferreira MS, Tolezano JE, Nunes EV, Burgarelli MK, Silva AC, Shikanai-Yasuda MA, Lima JN, Da Cruz AM, Oliveira OC, Guilherme C, Bastrenta B, Tibayrenc M. Clinical analysis and parasite genetic diversity in human immunodeficiency virus/Chagas' disease coinfections in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61 (2): 198-206.

67. Brito CMM, Pires MQ, Pacheco RS. Chagas' disease and HIV co-infection: genetic analyses of two *Trypanosoma cruzi* strains under experimental immunosuppression. *Kinetoplastid Biol Dis* 2003; 2: 107.
68. Revera J, Hillis LD, Levine BD. Reactivation of cardiac Chagas' disease in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 94 (8): 1102-1103.
69. Valerga M, Bases Ó, Martín M, Papucci T. Encefalitis multifocal en un paciente con sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 569-570.
70. Picco G. Enfermedad de Chagas y sida, una coinfección a considerar. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 679.
71. Burgos JM, Begher SB, Freitas JM, Bisio M, Duffy T, Altcheh J, Teijeiro R, Lopez Alcoba H, Deccarlini F, Freilij H, Levin MJ, Levalle J, Macedo AM, Schijman AG. Molecular diagnosis and typing of *Trypanosoma cruzi* populations and lineages in cerebral Chagas disease in a patient with AIDS. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73 (6): 1016-1018.
72. Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, Cudos C, Corti M. Reactivation of Chagas' disease with central nervous involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. *Int J Infect Dis* 2008; 12 (6): 587-592.
73. Rodríguez Guardado A, Asensi Álvarez V, Rodríguez Pérez M, Mejuto Álvarez P, Flores Chávez M, Alonso González P, Cartón Sánchez JA. Screening for Chagas' disease in HIV-positive immigrants from endemic areas. *Epidemiol Infect* 2011; 139 (4): 539-543.
74. Almeida EA, Lima JN, Lages-Silva E, Guariento ME, Aoki FH, Torres-Morales AE, Pedro RJ. Chagas' disease and HIV co-infection in patients without effective antiretroviral therapy: prevalence, clinical presentation and natural history. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104 (7): 447-452.
75. López O. Meningoencefalitis chagásica en un paciente con infección por VIH/SIDA con sobrevida a tres años: Caso clínico. *Rev Chilena Infectol* 2010; 27 (2): 160-164.
76. Warley E, Tamayo Antabak N, Desse J, De Luca A, Warley F, Fernández Galimberti G, D'Agostino G, Quintas L, Szyld E. Desarrollo de neoplasias e infecciones definitorias de sida después de iniciar la terapia antirretroviral de alta eficacia. *Medicina (Buenos Aires)* 2010; 70 (1): 49-52.
77. Almeida EA, Silva EL, Guariento ME, Souza ML, Aoki FH, Pedro RJ. Evolução fatal da co-infecção doença de Chagas/Aids: dificuldades diagnósticas entre a reagudização da miocardite e a miocardiopatia chagásica crônica. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42 (2): 199-202.
78. De Almeida EA, Silva EL, Guariento ME, Aoki FH, Pedro RJ. Aetiological treatment with itraconazole or ketoconazole in individuals with *Trypanosoma cruzi*/HIV co-infection. *Ann Trop Med Parasitol* 2009; 103 (6): 471-476.
79. Burgos JM, Begher S, Silva HM, Bisio M, Duffy T, Levin MJ, Macedo AM, Schijman AG. Molecular identification of *Trypanosoma cruzi* I tropism for central nervous system in Chagas reactivation due to AIDS. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78 (2): 294-297.
80. Sica RE, Gargiullo G, Papayanis C. Tumour-like chagasic encephalitis in AIDS patients: an atypical presentation in one of them and outcome in a small series of cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66 (4): 881-884.
81. Verdú J, De Paz F, Castaño V, Torrús D, Reus S. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement: peripheral blood smear evidence. *Int J Infect Dis* 2009; 13 (6): e527-8.
82. Bisio M, Altcheh J, Lattner J, Moscatelli G, Fink V, et al. Benznidazole treatment of chagasic encephalitis in pregnant woman with AIDS. *Emerg Infect Dis* 2013; 19 (9): 1490-1492.
83. Solari A, Saavedra H, Sepúlveda C, Oddó D, Acuña G, Labarca J, Muñoz S, Cuny G, Brengues C, Veas F, et al. Successful treatment of *Trypanosoma cruzi* encephalitis in a patient with hemophilia and AIDS. *Clin Infect Dis* 1993; 16 (2): 255-259.

84. Rocha A, Ferreira MS, Nishioka SA, Silva AM, Burgarelli MK, Silva M, Moura LP, Ugrinovich R, Raffin CN. Trypanosoma cruzi meningoencephalitis and myocarditis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1993; 35 (2): 205-208.
85. Metze K, Maciel JA. AIDS and Chagas' disease. *Neurology* 1993; 43 (2): 447-478.
86. Oddó D, Casanova M, Acuña G, Ballesteros J, Morales B. Acute Chagas' disease (Trypanosomiasis americana) in acquired immunodeficiency syndrome: report of two cases. *Hum Pathol* 1992; 23 (1): 41-44.
87. Gluckstein D, Ciferri F, Ruskin J. Chagas' disease: another cause of cerebral mass in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1992; 92 (4): 429-432.
88. Rosemberg S, Chaves CJ, Higuchi ML, Lopes MB, Castro LH, Machado LR. Fatal meningoencephalitis caused by reactivation of Trypanosoma cruzi infection in a patient with AIDS. *Neurology* 1992; 42 (3 Pt 1): 640-642.
89. Gallo P, Fabião Neto OM, Suarez JM, Borba RP. Acute central nervous system infection by Trypanosoma cruzi and AIDS. *Arq Neuropsiquiatr* 1992; 50 (3): 375-377.
90. Ferreira MS, Nishioka SA, Rocha A, Silva AM, Ferreira RG, Olivier W, Tostes Júnior S. Acute Fatal Trypanosoma Cruzi Meningoencephalitis in a Human Immunodeficiency Virus-Positive Hemophiliac Patient. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45 (6): 723-727.
91. Torrealba G, Acuña G, Tagle P, Tapia J, Huete I. Valor de la biopsia cerebral en pacientes con SIDA y lesiones expansivas cerebrales. *Revista Médica de Chile* 1990; 118 (12): 1367-1371.
92. Livramento JA, Machado LR, Spina-França A. Anormalidades do líquido cefalorraqueano em 170 casos de AIDS. *Arq Neuropsiquiatr* 1989; 47 (3): 326-331.

Anexo8

Efectos adversos del nifurtimox y el benznidazol

Efectos adversos según la duración del tratamiento y el fármaco utilizado en la enfermedad aguda o crónica

Duración	Tratamiento	Agudo	Crónico	Total
< 30 días	Benznidazol	0% 0/189	6,51% 76/1168	4,94% 76/1537
	Nifurtimox	0% 0/71	–	0% 0/71
31 a 60 días	Benznidazol	0% 0/61	10,82% 116/1072	10,24% 116/1133
	Nifurtimox	2,91% 11/378	18,52% 25/135	7,02% 36/513
61 a 90 días	Benznidazol	–	8,33% 119/1429	8,33% 119/1429
	Nifurtimox	0,98% 4/407	1,67% 1/60	1,07% 5/467
> 90 días	Nifurtimox	–	14,29% 44/308	14,29% 44/308

Efectos adversos del nifurtimox según la dosis utilizada

Dosis (mg/kg/día)	Agudo	Crónico	Total
≤ 10	2,65% 4/151	16,67% 25/150	9,63% 29/301
11 - 20	0,68% 2/294	17,62% 34/193	7,39% 36/487
> 20	2,19% 9/411	10,38% 11/106	3,87% 20/517

Dosis (mg/kg/día)	Agudo	Crónico	Total
5	0% 0/91	8,54% 264/3091	8,30% 264/3182
7,5	0% 0/52	1,56% 1/64	0,86% 1/116
> 7,5	-	8,95% 46/514	8,95% 46/514

Efectos adversos del nifurtimox y el benznidazol según el grupo etario

Edad (años)	Agudo	Crónico	Total
≤ 12	1,44% 11/765	3,24% 6/185	1,79% 17/950
> 12	10,95% 350/3195	10,33% 4/30	10,98% 354/3225

Anexo9

Análisis de validez de la negativización de la serología y la parasitemia como sustitutos de los desenlaces clínicamente relevantes

La inclusión del desenlace “negativización de pruebas serológicas” fue objeto de discusión, ya que se trata de un desenlace sustituto. Teniendo en cuenta que una gran cantidad de estudios solamente miden este desenlace o lo utilizan como desenlace primario, el grupo de expertos decidió que fuese incluido. Se realizó un análisis de la evidencia para sustentar la relación entre dicho desenlace y los desenlaces clínicamente relevantes; en dicho análisis se comparó la probabilidad de sufrir daño orgánico específico en el subgrupo de pacientes con negativización y sin negativización, además del efecto del tratamiento antiparasitario en estos subgrupos (véase a continuación). A partir de este análisis, se extrajo la conclusión de que la calidad de evidencia que sustenta la utilización de la “negativización serológica” como subrogado de los desenlaces clínicamente relevantes es entre baja y muy baja, por lo que se incluyó este desenlace en los cuadros-resumen, pero se lo consideró como indirecto.

Análisis de la negativización de la serología como desenlace sustituto: Cuadro de efecto del tratamiento en distintos desenlaces

Estudio	Negativización de la serología (RR)	Persistencia de serología positiva (RR)	Muerte (RR)	Cardiopatía (RR)	Deterioro clínico (RR)	ECG (RR)
Fabbro de Suasnabar D, Arias E, Streiger M, Piacenza M, Ingaramo M, Del Barco M, Amicone N. "Evolutive behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazole) and untreated chronic chagasic patients". <i>Rev Inst Med Trop São Paulo</i> 2000; 42 (2): 99-109	1,38	0,35	0,64	–	0,45	0,46
Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, del Barco M, Amicone NA. "Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe city (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution". <i>Rev Soc Bras Med Trop</i> 2007; 40 (1): 1-10	43,2	0,63	–	0,23	–	0,45
Sosa Estani S, Segura EL, Cura E, Velázquez E, Prado N. Evolución clínica y serológica en niños en fase indeterminada de la infección por <i>Trypanosoma cruzi</i> , tratados con benznidazol. Seguimiento de 7 años. <i>Medicina</i> 1999; 55 (supl III): 17-18.	16,5	0,77	–	–	–	–
Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, Postan M, Armenti A. "Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial". <i>Ann Intern Med</i> 2006; 144 (10): 724-734.	2,5	0,9	0,25	–	0,3	0,33
Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. "Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up". <i>Am Heart J</i> 1994; 127 (1): 151-162.	3,1	0,86	0,53	–	0,2	0,23

Estudio	Negativización de la serología (RR)	Persistencia de serología positiva (RR)	Muerte (RR)	Cardiopatía (RR)	Deterioro clínico (RR)	ECG (RR)
Coura JR, De Abreu LL, Willcox HP, Petana W. "Estudo comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I. Avaliação preliminar". <i>Rev Soc Bras Med Trop</i> 1997; 30 (2): 139-144.	–	–	–	–	–	
De Andrade AL, Zicker F, De Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, De Andrade SS, De Andrade JG, Martelli CM. "Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early <i>Trypanosoma cruzi</i> infection". <i>Lancet</i> 1996; 348 (9039): 1407-1413.	12,5	0,44	–	–	–	
Gallerano RR, Sosa RR. "Interventional study in the natural evolution of Chagas disease. Evaluation of specific antiparasitic treatment. Retrospective-prospective study of antiparasitic therapy". <i>Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba</i> 2000; 57 (2): 135 162.	32,4	0,98	0,16	–	–	
Silveira. "Avaliação a Longo Prazo Do Tratamento Específico Da Doença de Chagas". Tesis de doctorado. Facultad de Medicina, Universidad de Brasilia, 2000.	3,7	0,85	1,12	–	–	

Desenlaces clínicamente relevante en pacientes con y sin negativización de la serología

Estudio o Subgrupo	Experimental		Control		Riesgo de Ratio		Riesgo de Ratio M - H, Aleatorio, 95% CI
	Eventos	Total	Eventos	Total	Peso	M - H, Aleatorio, 95% CI	
1.2.1 Cardiopatía							
Machado - de - Assis 2012	3	8	54	80	22.7%	0.56(0.22,1.38)	
Sabino 2015	26	188	79	257	35.0%	0.45(0.30,0.67)	
Sosa Estani 1999	0	0	0	0		Not estimable	
Subtotal (95% CI)		196	133	337	57.6%	0.47(0.32,0.67)	
Total de eventos Heterogeneidad. $\tau^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 0.17$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.68$); $I^2 = 0\%$ Prueba de efecto general: $Z = 4.08$ ($P < 0.0001$)							
1.2.2 Deterioro del grupo clínico (Kuschinir)							
Viotti 2006	0	24	23	177	4.9%	0.15 (0.01, 2.42)	
Subtotal (95% CI)		24		177	4.9%	0.15 (0.01, 2.42)	
Total de eventos Heterogeneidad. No applicable Prueba de efecto general: $Z = 1.34$ ($P = 0.18$)							
1.2.3 Cambios ECG							
Pinto 2013	15	47	37	132	32.6%	1.14 (0.69, 1.88)	
Viotti 1994	0	44	36	386	4.9%	0.12. (0.01, 1.89)	
Subtotal (95% CI)		91		518	37.5%	0.51 (0.04, 5.79)	
Total de eventos Heterogeneidad. $\tau^2 = 2.33$; $\text{Chi}^2 = 3.26$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.07$); $I^2 = 69\%$ Prueba de efecto general: $Z = 0.55$ ($P = 0.59$)							
Subtotal (95% CI)		311		1032	100.0%	0.57 (0.30, 1.09)	
Total de eventos Heterogeneidad. $\tau^2 = 0.28$; $\text{Chi}^2 = 11.29$, $\text{df} = 4$ ($P = 0.02$); $I^2 = 65\%$ Prueba de efecto general: $Z = 1.70$ ($P = 0.09$) Prueba de diferencia de subgrupos: $\text{Chi}^2 = 0.63$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.73$), $I^2 = 0\%$							

Experimental: pacientes que negativizaron serología; control: pacientes que no negativizaron serología.

Anexo 10

Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) (*Trypanosoma cruzi*)

Casos agudos

Primera opción: benznidazol, pacientes ≤ 40 kgp: 7,5-10 mg/kg/vo/d; pacientes > 40 kgp, 5-7 mg/kg/vo/d. En ambos casos fraccionados en 2 a 3 dosis diarias por 60 d.

Segunda opción: nifurtimox, pacientes ≤ 40 kgp: 10-15 mg/kg/vo/d; pacientes > 40 kgp, 8-10 mg/kg/vo/d. En ambos casos fraccionados en 2 a 3 dosis diarias por 60 d.

Casos congénitos

Primera opción: benznidazol, 10 mg/kg/vo/d en 2 a 3 dosis diarias por 60 d.

Otras opciones: nifurtimox, 10-15 mg/kg/vo/d en 2 a 3 dosis diarias por 60 d.

Infección crónica reciente

Benznidazol, pacientes ≤ 40 kg de peso, 7,5mg/kg/vo/d. Pacientes con peso > 40 kgp, 5 mg/kg/vo/d. En ambos casos fraccionados en 2 a 3 dosis diarias por 60 d. Toda infección crónica reciente (niños \leq de 12 años de edad) y toda infección crónica de diagnóstico tardío requiere una evaluación general completa del paciente e indicación formal del médico tratante.

