PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL GRADO ACADÉMICO DE BIOQUÍMICO CLÍNICO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA: ANÁLISIS DE LA TÉCNICA PCR EN EL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO TRIPANOCIDA EN ADULTOS CON INFECCIÓN CRÓNICA POR *Trypanosoma cruzi* EN AMÉRICA EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS.

Por
BRANDON OMAR HARO CACHUMBA

DIRECTORA: ANDREA ZAMBRANO, PhD

QUITO, 2022

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Brandon Omar Haro Cachumba: autor del trabajo de graduación intitulado: **"Revisión bibliográfica narrativa: Análisis de la técnica PCR en el seguimiento del tratamiento tripanocida en adultos con infección crónica por *Trypanosoma cruzi* en América en los últimos 10 años"**, previo a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICO CLÍNICO en la Facultad de Medicina-Carrera de Bioquímica Clínica:

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



Brandon Omar Haro Cachumba

C.C. 1727578344

CERTIFICACIÓN

Certifico que el trabajo de titulación del Señor Brandon Omar Haro Cachumba intitulado **"Revisión bibliográfica narrativa: Análisis de la técnica PCR en el seguimiento del tratamiento tripanocida en adultos con infección crónica por *Trypanosoma cruzi* en América en los últimos 10 años"** ha concluido de conformidad con las normas establecidas por la Unidad Académica, por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.



Andrea Marcela Zambrano Cobos, PhD.

Directora

Quito, 16 de junio de 2022

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de titulación a Dios, por darme la fuerza y sabiduría necesaria para seguir adelante sin desmayar en ningún momento y superar cada problema presentado en esta etapa universitaria.

A mis padres, por su comprensión, amor, consejos y apoyo para estudiar y así convertirme en un buen profesional lleno de valores y principios, en especial en alguien quien ame lo que hace.

Brandon Omar Haro Cachumba

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por ser el eje fundamental de mi vida, en especial en mi etapa universitaria, ya que él siempre está conmigo en cada paso que doy y me llena de fuerzas para seguir adelante en todo momento.

A mis padres, Mario y Alba, por haberme apoyado incondicionalmente a lo largo de mi vida y aún más en mi carrera profesional.

A todos los docentes de la carrera de Bioquímica Clínica, por haberme inculcado sus conocimientos durante este periodo académico, especialmente a mi directora de tesis, Dra. Andrea Zambrano por su apoyo y paciencia tras la elaboración del trabajo de titulación.

Brandon Omar Haro Cachumba

TABLA DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN i
CERTIFICACIÓN ii
DEDICATORIA iii
AGRADECIMIENTO iv
TABLA DE CONTENIDOS v
TABLA DE FIGURAS vii
LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS ix
RESUMEN x
ABSTRACT xi
1. INTRODUCCIÓN 1
1.1. Planteamiento del problema 3
1.2. Justificación 4
1.3. Pregunta de investigación 6
1.4. Objetivos 6
1.4.1. Objetivo general 6
1.4.2. Objetivos específicos 6
1.5. Delimitación del estudio 6
2. MARCO METODOLÓGICO 7
2.1. Tipo de estudio 7
2.2. Identificación del campo de estudio 7
2.3. Proceso de revisión bibliográfica 7
2.3.1. Selección de las fuentes de información 8
2.3.2. Búsqueda bibliográfica 9
2.3.3. Estrategias de búsqueda 10
2.3.4. Registro de estrategias de búsqueda y selección 11
3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS 12
3.1. Criterios de búsqueda 12
3.2. Pasos de depuración y selección de la información 12
3.3. Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio 14
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 18
4.1. Caracterización de la población 18
4.2. Negativización de la parasitemia después del tratamiento tripanocida 23
4.3. Capacidad diagnóstica de la PCR 29

4.3. Otros métodos diagnósticos utilizados en el seguimiento tripanocida 29
CONCLUSIONES 34
RECOMENDACIONES 36
BIBLIOGRAFÍA 37
ANEXOS.....43

TABLA DE FIGURAS

Figura 1.....8
Figura 2.....14
Figura 3.....28

TABLA DE ANEXOS

Anexo 1. 43
Anexo 2. 44
Anexo 3. 46
Anexo 4. 47
Anexo 5. 48
Anexo 6. 49
Anexo 7. 51

LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

FDA: Food and Drug Administration

HAI: Hemoaglutinación indirecta

IFI: Inmunofluorescencia indirecta

kDNA: ADN del minicírculo del cinetoplástido

MeSH: Medical Subject Headings

MSP: Ministerio de Salud Pública

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PCR: PCR convencional o de punto final

qPCR: PCR en tiempo real

satDNA: ADN satelital

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Chagas es una infección causada por *Trypanosoma cruzi* que se transmite principalmente por el contacto con la materia fecal de un vector de la subfamilia *Triatominae*. La enfermedad de Chagas es tratada con benznidazol y nifurtimox para erradicar el parásito. Sin embargo, la eficacia del tratamiento antiparasitario disminuye a mayor tiempo de infección. El objetivo de este trabajo fue analizar la técnica PCR como herramienta útil en el seguimiento del tratamiento tripanocida en adultos con infección crónica por *T. cruzi* en América.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativa sobre la técnica PCR en el seguimiento del tratamiento de la enfermedad de Chagas en los últimos 10 años. En la investigación se utilizó el protocolo de Medina-López et al., (2010) y el diagrama de flujo de cuatro fases de Moher et al., (2009). En la fase de identificación se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando estrategias de búsqueda en las bases de datos y repositorios; por ejemplo, "Chagas' disease" AND "Treatment" AND "Chronic phase" AND "PCR". En la fase de cribados se eliminó los artículos duplicados y aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión luego de leer cada uno de ellos. En la fase de elegibilidad se realizó una lectura del *abstract* de los artículos y se excluyó aquellos sin acceso abierto. Finalmente, en la fase de incluidos se seleccionó los artículos que cumplieron con los criterios propuestos en la investigación.

Resultados: Se analizaron diez artículos científicos. Todos los artículos cumplieron con los criterios de inclusión para el análisis del tema propuesto. La población de estudio fueron pacientes con infección crónica con edades entre 18 y 70 años. En la evaluación del tratamiento tripanocida, los autores utilizaron PCR, qPCR y nested PCR. La técnica PCR es más sensible que el hemocultivo y xenodiagnóstico durante el seguimiento del tratamiento.

Conclusión: La revisión bibliográfica permitió identificar las principales técnicas de PCR que son utilizadas durante el seguimiento del tratamiento antiparasitario. El análisis de los resultados propone establecer una validación de la información acerca de la técnica PCR como herramienta útil en el seguimiento del tratamiento antiparasitario con la finalidad de reducir los casos de pacientes que presentan lesión cardiaca o cardiomiopatía chagásica.

Palabras Claves: PCR, tratamiento tripanocida, *T. cruzi*, infección crónica, América.

ABSTRACT

Introduction: Chagas disease is an infection caused by *Trypanosoma cruzi* transmitted by contact with the faecal matter of a vector from the *Triatominae* subfamily. Chagas disease is treated with benznidazole and nifurtimox to eradicate the parasite. However, the efficacy of antiparasitic treatment decreases with a longer time of infection. The objective of this work was to analyse the PCR technique as a valuable tool in the follow-up of trypanocidal therapy in adults with chronic disease by *T. cruzi* in America.

Methodology: A narrative bibliographic review was carried out on the PCR technique as a helpful tool in the follow-up of the treatment of Chagas disease in the last ten years. The research used the protocol of Medina-López et al. (2010) and the four-phase flow diagram of Moher et al. (2009). In the identification phase, a bibliographic search was carried out using search strategies in the databases and repositories; for example, "Chagas' disease" AND "Treatment" AND "Chronic phase" AND "PCR". In the screening phase, duplicate articles and those that did not meet the inclusion criteria were eliminated after reading each. In the eligibility step, we read the *abstract* of the papers and excluded those without open access. Finally, in the included step, the articles that met the criteria proposed in the research were selected.

Results: Ten articles met the inclusion criteria and quality criteria. The study population included patients with chronic infection aged between 18 and 70. In evaluating the trypanocidal treatment, the authors used PCR, qPCR, and nested PCR. The PCR technique is more sensitive than blood culture and xenodiagnosis during treatment follow-up.

Conclusion: This literature review identified the main PCR techniques used during the follow-up of antiparasitic treatment. The analysis of the results proposes establishing a validation of the information about the PCR technique as a valuable tool in monitoring antiparasitic therapy to reduce the cases of patients with cardiac injury or Chagasic cardiomyopathy.

Keywords: PCR, trypanocidal treatment, *T. cruzi*, chronic infection, America.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una infección causada por el protozoario *Trypanosoma cruzi*. Esta enfermedad se distribuye desde América del Norte hasta América del Sur y debido al desplazamiento de las personas que viven en las zonas endémicas, la enfermedad se ha extendido hasta Europa, Mediterráneo oriental, África y Pacífico occidental (Molina et al., 2016).

La infección por *T. cruzi* se transmite principalmente por el contacto con materia fecal de insectos vectores de la subfamilia *Triatominae*. Sin embargo, existen otras vías de transmisión que pueden ser por vía oral, transmisión vertical, transfusiones de sangre, trasplante de órganos y accidentes en el laboratorio. (Müller et al., 2018).

Los individuos infectados por *T. cruzi* presentan una fase aguda y crónica. En la fase aguda, la mayoría de los pacientes son asintomáticos o presentan síntomas leves que incluyen fiebre, fatiga, dolores musculares, disnea, pérdida de apetito, chagoma o el signo de Romaña (Sánchez et al., 2016). Durante la fase crónica, el paciente asintomático no presenta daño orgánico específico (Pecoul et al., 2021). Sin embargo, el 30% de las personas infectadas presentan complicaciones cardíacas, el 10% complicaciones digestivas y mixtas y el 5% neurológicas (Molina et al., 2016).

La fase crónica de la enfermedad con complicaciones cardíacas puede clasificarse en estadios de insuficiencia cardíaca de acuerdo con las recomendaciones adaptadas a la miocardiopatía chagásica: cuando el paciente se encuentra en el estadio A presenta la forma indeterminada y no manifiestan indicios de insuficiencia cardíaca. En el estadio B presenta una cardiopatía estructural o enfermedades no coronarias, pero sin manifestar síntomas. Mientras que, en el estadio C el paciente llega a presentar síntomas leves de insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular. Finalmente, en el estadio D, el paciente manifiesta síntomas graves de insuficiencia cardíaca (Viera et al., 2019).

En pacientes con sospecha de la enfermedad de Chagas, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomienda realizar dos o tres pruebas serológicas que

detecten anticuerpos contra *T. cruzi* utilizando el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), hemoaglutinación indirecta (HAI), o inmunofluorescencia indirecta (IFI).

La enfermedad de Chagas es tratada principalmente con compuestos nitroheterociclico como benznidazol y nifurtimox para erradicar *T. cruzi*. Benznidazol actúa como agente reductor e incrementa la lisis y fagocitosis de *T. cruzi* con el fin de interrumpir su desarrollo (Ribeiro et al., 2020). Mientras que el modo de acción de nifurtimox depende del aumento del estrés oxidativo dentro del parásito y de la acción generada por la nitroreductasa tripanosomal tipo I para inhibir el crecimiento de *T. cruzi* (Specker et al., 2022).

En el seguimiento del tratamiento para la enfermedad de Chagas se emplean métodos indirectos como las pruebas de xenodiagnóstico y hemocultivo, que presentan una sensibilidad del 87% y 50%, respectivamente (Riera et al., 2013). Las técnicas moleculares también son utilizadas por presentar alta sensibilidad y especificidad, debido a que permiten la identificación de *T. cruzi*, aún si la carga parasitaria es pequeña.

La técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica molecular que permite amplificar fragmentos específicos del ADN del genoma de *T cruzi*. Esta técnica se ha propuesto como indicador de la presencia de *T. cruzi* en la sangre y en otros tejidos infectados. La PCR presenta una alta sensibilidad debido a que puede identificar al patógeno aún si la carga parasitaria es muy pequeña y no requiere de una gran cantidad de ADN para iniciar su amplificación. Sin embargo, es importante evitar el riesgo de contaminación para que así la sensibilidad de la prueba PCR no varíe los resultados (Diz, 2020). Por lo tanto, esta técnica es una herramienta útil para controlar y evaluar la efectividad terapéutica de la enfermedad de Chagas y así determinar si la cantidad de medicamento administrada es segura y eficaz para tratar la infección sin causar efectos secundarios que comprometan la vida del paciente (López-Monteon et al., 2019).

Este trabajo presenta un análisis bibliográfico y actualizado de la técnica PCR como herramienta en el seguimiento del tratamiento tripanocida en adultos con infección crónica por *T. cruzi*.

Esta revisión consta de cinco capítulos:

- En el primer capítulo se presenta la introducción, el planteamiento del problema, la justificación y los objetivos que guían el desarrollo de la investigación.
- En el segundo capítulo se presenta el marco metodológico y el proceso de revisión bibliográfica.
- En el tercer capítulo de especifican los criterios de búsqueda, los pasos de depuración y selección de la información. Así como la descripción general de los artículos seleccionados para el análisis de esta investigación.
- El capítulo cuatro detalla los resultados obtenidos luego de examinar cada artículo científico con el propósito de caracterizar la población en estudio, analizar la negativización de la parasitemia, determinar la sensibilidad de la PCR e identificar otros métodos de diagnóstico para el seguimiento del tratamiento de la enfermedad de Chagas en los últimos diez años en América.
- Finalmente, se presenta las conclusiones y recomendaciones del estudio para futuras investigaciones.

1.1. Planteamiento del problema

La enfermedad de Chagas es un problema de salud pública que se presenta en países de Latinoamérica. La mayoría de las personas infectadas por *T. cruzi* no tienen acceso a programas de detección y tratamiento de la enfermedad de Chagas. En consecuencia, muy pocos individuos son diagnosticados durante la fase aguda y posteriormente presentan enfermedades cardíacas, miocardiopatías o incluso muerte súbita (Pecoul et al., 2021).

Benznidazol y nifurtimox son los tratamientos de elección para erradicar la infección por *T. cruzi* en los pacientes en fase aguda (Pecoul et al., 2021). Sin embargo, la efectividad terapéutica de los tratamientos disminuye en fase crónica, ayudando a retrasar la progresión de la enfermedad, pero sin alcanzar la eliminación del parásito en su totalidad. Estudios han demostrado que la eficacia del tratamiento en pacientes con infección crónica es del 8 al 25% (Sánchez et al., 2016).

La Guía para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas sugiere realizar un seguimiento en los pacientes con tratamiento antiparasitario para verificar la erradicación de *T. cruzi* y comprobar que no se encuentra oculto en el corazón y/o en otros tejidos (OPS, 2018).

El xenodiagnóstico y el hemocultivo son técnicas utilizadas en el seguimiento del tratamiento, sin embargo, estas técnicas presentan una sensibilidad variable al identificar *T. cruzi* en muestras sanguíneas de personas con infección crónica (Aguiar et al., 2012).

Actualmente, la técnica PCR es utilizada para evaluar el tratamiento tripanocida en pacientes chagásicos. Esta técnica ha ido sustituyendo al xenodiagnóstico y hemocultivo debido a su alta sensibilidad y especificidad. Sin embargo, aún existen desafíos con respecto a la maximización de su sensibilidad y a la validación de la PCR como técnica de seguimiento para evaluar la eficacia terapéutica (Ribeiro & Chatelain, 2012).

La técnica PCR por su alto costo no es considerada como una prueba de rutina en zonas donde la enfermedad de Chagas es endémica. Además, puede presentar resultados falsos positivos debido a una contaminación de la muestra analizada o la falta de experiencia del personal de laboratorio. De hecho, uno de los problemas principales de la evaluación del tratamiento antiparasitario mediante la PCR es la falta de compromiso de la población en tratamiento. De modo que, existen pacientes que no llegan a terminar el tratamiento debido a los efectos secundarios que puede causar o más aun, no llegan a ser evaluados mediante la PCR para identificar la erradicación del parásito años después de culminar con el tratamiento.

Con este escenario, existe la necesidad urgente de buscar información sobre la técnica PCR como herramienta de diagnóstico después del tratamiento tripanocida en adultos con infección crónica por *Trypanosoma cruzi* en América en los últimos diez años.

1.2. Justificación

La enfermedad de Chagas afecta aproximadamente a 9 millones de personas a nivel mundial. En países del continente americano, Estados Unidos, México, Brasil y Argentina

se registran 30 000 nuevos casos al año, 12 000 muertes y 8 000 recién nacidos que padecen tripanosomiasis americana tras ser infectados durante la gestación (OMS, 2022). El Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2020) ha reportado 30 casos de pacientes con Chagas crónico y dos casos con Chagas agudo.

La infección por *T. cruzi* afecta principalmente a pacientes con un nivel socioeconómico bajo que, al progresar la enfermedad a cardiomiopatía chagásica, deben asumir costos elevados en comparación con otras etiologías cardíacas. Esto indica la importancia del tratamiento tripanocida en la fase aguda, ya que representa un ahorro significativo a largo plazo en la población.

En el control y seguimiento postratamiento se utilizan diferentes herramientas para la identificación de *T. cruzi* en la sangre, que incluye xenodiagnóstico, hemocultivo y PCR. La técnica PCR es empleada para evaluar el éxito del tratamiento antiparasitario. Es así que estudios recientes han demostrado que la técnica de PCR es la mejor opción para el seguimiento del tratamiento, ya que a diferencia de otras técnicas, la PCR puede identificar fragmentos específicos del ADN de *T. cruzi*, como: el fragmento del ADN del minicírculo del cinetoplástido o el fragmento de ADN satelital, aun si la carga parasitaria es mínima (Pecoul et al., 2021).

También, diferentes autores han registrado una mayor sensibilidad de la técnica PCR en la detección de *T. cruzi* en sangre a comparación de otros métodos utilizados en el seguimiento del tratamiento (Sulleiro et al., 2019). Asimismo, esta técnica en fase crónica puede ser realizada en muestras de sangre, plasma o capa leucocitaria y presenta un mejor tiempo de respuesta al momento de identificar la negativización de la parasitemia (Riera, 2013).

En esta revisión se analiza la información de las técnicas moleculares como la PCR, disponibles como herramientas en el seguimiento del tratamiento del paciente con infección crónica por *Trypanosoma cruzi* en América en los últimos diez años.

1.3. Pregunta de investigación

¿La técnica de PCR es una herramienta útil en el seguimiento del tratamiento tripanocida en adultos con infección crónica por *Trypanosoma cruzi*?

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Analizar la técnica PCR como herramienta en el seguimiento del tratamiento tripanocida en adultos con infección crónica por *Trypanosoma cruzi* en América en los últimos diez años.

1.4.2. Objetivos específicos

- Caracterizar a los pacientes con enfermedad de Chagas.
- Analizar la negativización de la parasitemia después del tratamiento tripanocida mediante la PCR.
- Determinar la sensibilidad de la técnica PCR en el seguimiento del tratamiento tripanocida.
- Identificar otros métodos de diagnóstico para el seguimiento del tratamiento del paciente con enfermedad de Chagas en fase crónica.

1.5. Delimitación del estudio

Esta investigación es una revisión bibliográfica narrativa sobre el análisis de la técnica PCR en el seguimiento del tratamiento tripanocida en adultos con infección crónica por *T. cruzi* en América en los últimos diez años. En esta revisión bibliográfica no se realizó un análisis estadístico que combine y resuma los resultados de los estudios individuales.

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo de estudio

En el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativo para analizar la técnica PCR en el seguimiento del tratamiento tripanocida en adultos con infección crónica por *T. cruzi* en América en los últimos diez años.

2.2. Identificación del campo de estudio

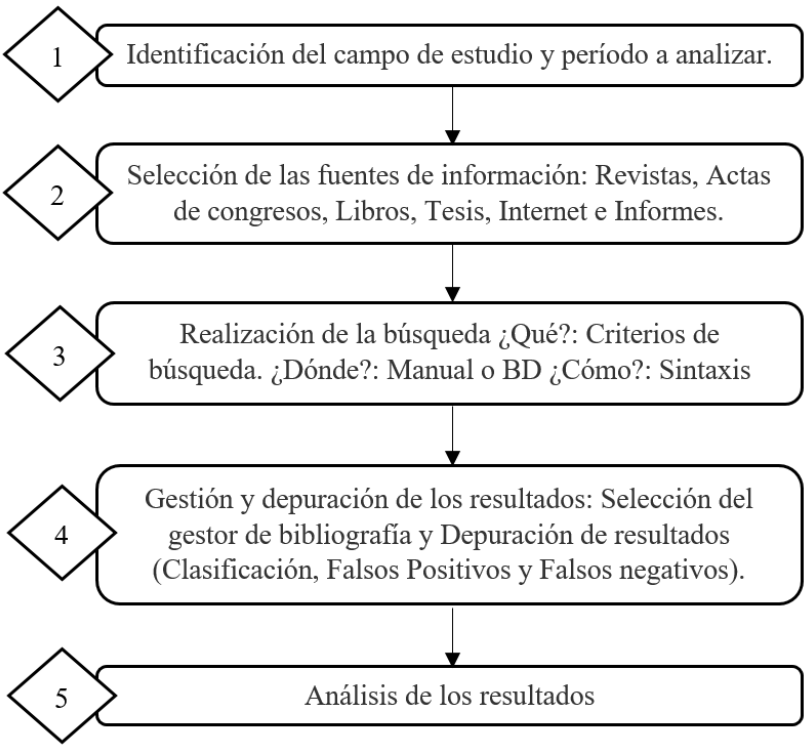
Esta revisión bibliográfica se enfocó en analizar la efectividad de la PCR como método diagnóstico utilizado en el seguimiento del tratamiento tripanocida en pacientes con enfermedad de Chagas.

2.3. Proceso de revisión bibliográfica

Para la recolección de información se utilizó el proceso descrito por Medina-López y sus colaboradores (2010) del artículo titulado como "Una propuesta metodológica para la realización de búsquedas sistemáticas de bibliografía" detallado en la Figura 1. Además, para recuperar la información relevante de este trabajo, se empleó el protocolo del diagrama de flujo de cuatro fases recomendado por Moher et al., (2009) y detallado en el Anexo 1.

Figura 1

Fases del proceso para realizar búsquedas sistemáticas de bibliografía



Recuperado de "Una propuesta metodológica para la realización de búsquedas sistemáticas de bibliografía" de Medina-López, C., Marin-García, J. A., & Alfalla-Luque, R., (2010). WPOM - Working Papers on Operations Management, 1(2), 13. https://doi.org/10.4995/wpom.v1i2.786.

2.3.1. Selección de las fuentes de información

Para estudiar la técnica PCR como método diagnóstico utilizado en el seguimiento del tratamiento tripanocida en pacientes con enfermedad de Chagas se utilizó información primaria obtenida de artículos científicos que se encuentran en las bases de datos especificados en la Tabla 1. Además, de las fuentes secundarias que se emplearon para la búsqueda de tesis universitarias de pregrado y posgrado.

Tabla 1

Bases de Datos y Repositorios

Fuente	Enlace o vínculo
Base de Datos	
PubMed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
Scopus	https://www.scopus.com/home.uri
Science Direct	https://www.sciencedirect.com/
Wiley Online Library	https://onlinelibrary.wiley.com/
EBSCO	https://www.ebsco.com/es
Springer Link	https://link.springer.com/
Taylor & Francis Online	https://www.tandfonline.com/
SciELO	https://scielo.org/es/
Dialnet	https://dialnet.unirioja.es/
Repositorios	
Google Académico	https://scholar.google.com/
Repositorio PUCE	http://repositorio.puce.edu.ec/

2.3.2. Búsqueda bibliográfica

Criterios de inclusión:

- Artículos científicos y tesis universitarias relacionadas con el análisis de la técnica PCR en el seguimiento del tratamiento tripanocida en pacientes en fase crónica de la enfermedad de Chagas.
- Artículos de tipo transversal, longitudinal, observacional, analítico, cohorte, retrospectivo, prospectivo, casos y controles, reporte de casos y serie de casos.
- Artículos publicados desde el 1 de enero del 2011 hasta el 31 de octubre del 2021.
- Artículos redactados en español e inglés.
- Artículos que incluyan a hombres y mujeres mayores de 18 años con enfermedad de Chagas en el continente americano.
- Artículos publicados en revistas que tengan un alto índice de impacto (Q1 – Q4).

Criterios de exclusión:

- Artículos de revisión.
- Artículos científicos relacionados con el análisis de la técnica PCR en el seguimiento del tratamiento tripanocida de la enfermedad de Chagas en animales.
- Artículos sin acceso libre.
- Artículos que incluyen individuos menores de 18 años como población de estudio.

2.3.3. Estrategias de búsqueda

Como estrategia de búsqueda se empleó descriptores MeSH (*Medical Subject Headings*) y DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) en esta investigación. Los descriptores MeSH permitieron identificar el contenido que tiene cada artículo en inglés. Mientras que, los descriptores DeCS únicamente identificaron el contenido de aquellos artículos que están redactados en español (OPS, 2017). Esta información se detalla en la Tabla 2.

Tabla 2

Descriptores MeSH y DeCS utilizados para la búsqueda de información

Descriptor	Enfermedad	Estudio
MeSH	Chagas' disease	Chronic phase
	Trypanosoma cruzi	Treatment
		Therapeutic
		Therapy
		PCR
		Polymerase Chain Reaction
DeCS	Enfermedad de Chagas	Fase crónica
	Trypanosoma cruzi	Tratamiento
		Terapéutico
		Terapia
		PCR
		Reacción en cadena de la polimerasa

Para la combinación de estos términos, se utilizó operadores *booleanos* AND, OR y NOT. Esta información se detalla en el Anexo 2.

2.3.4. Registro de estrategias de búsqueda y selección

Se utilizó el programa Microsoft Excel 2013 para el registro y selección de los trabajos que fueron incluidos en la revisión bibliográfica mediante la elaboración de diferentes matrices:

- Matriz para la identificación de las bases de datos y repositorios, estrategias de búsqueda y número de trabajos encontrados.
- Matriz para la recolección de los trabajos encontrados en las bases de datos y repositorios.
- Matriz para la eliminación de información duplicada.
- Matriz para la selección de artículos que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.
- Matriz para la organización de información de los artículos incluidos en la revisión bibliográfica.

Para organizar y almacenar la bibliografía de cada artículo incluido en la investigación se empleó el gestor bibliográfico Mendeley.

3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

3.1. Criterios de búsqueda

La búsqueda de información se logró mediante la combinación de los términos MeSH y DeCS utilizando los operadores *booleanos* en las diferentes bases de datos como se detalla en el Anexo 2.

3.2. Pasos de depuración y selección de la información

El diagrama de flujo de cuatro fases propuesto por Moher y sus colaboradores (2009) permitió recuperar la información descrita en la Figura 2.

En la fase de identificación se obtuvo un total de 5072 publicaciones: 4077 artículos científicos fueron encontrados en bases de datos y 995 trabajos o información gris en repositorios. Esta información se encuentra a detalle en el Anexo 2.

En la fase de cribado se obtuvieron un total de 183 artículos como se detalla en el Anexo 3. La lectura del título permitió rastrear aquellos artículos duplicados en las diferentes bases de datos y repositorios. Asimismo, se logró detectar artículos que eran revisiones sistemáticas y trabajos que no tenían relación con el análisis de la técnica PCR en el seguimiento del tratamiento tripanocida en adultos con infección crónica por *T. cruzi* en América en los últimos 10 años. El Anexo 4 detalla los artículos excluidos.

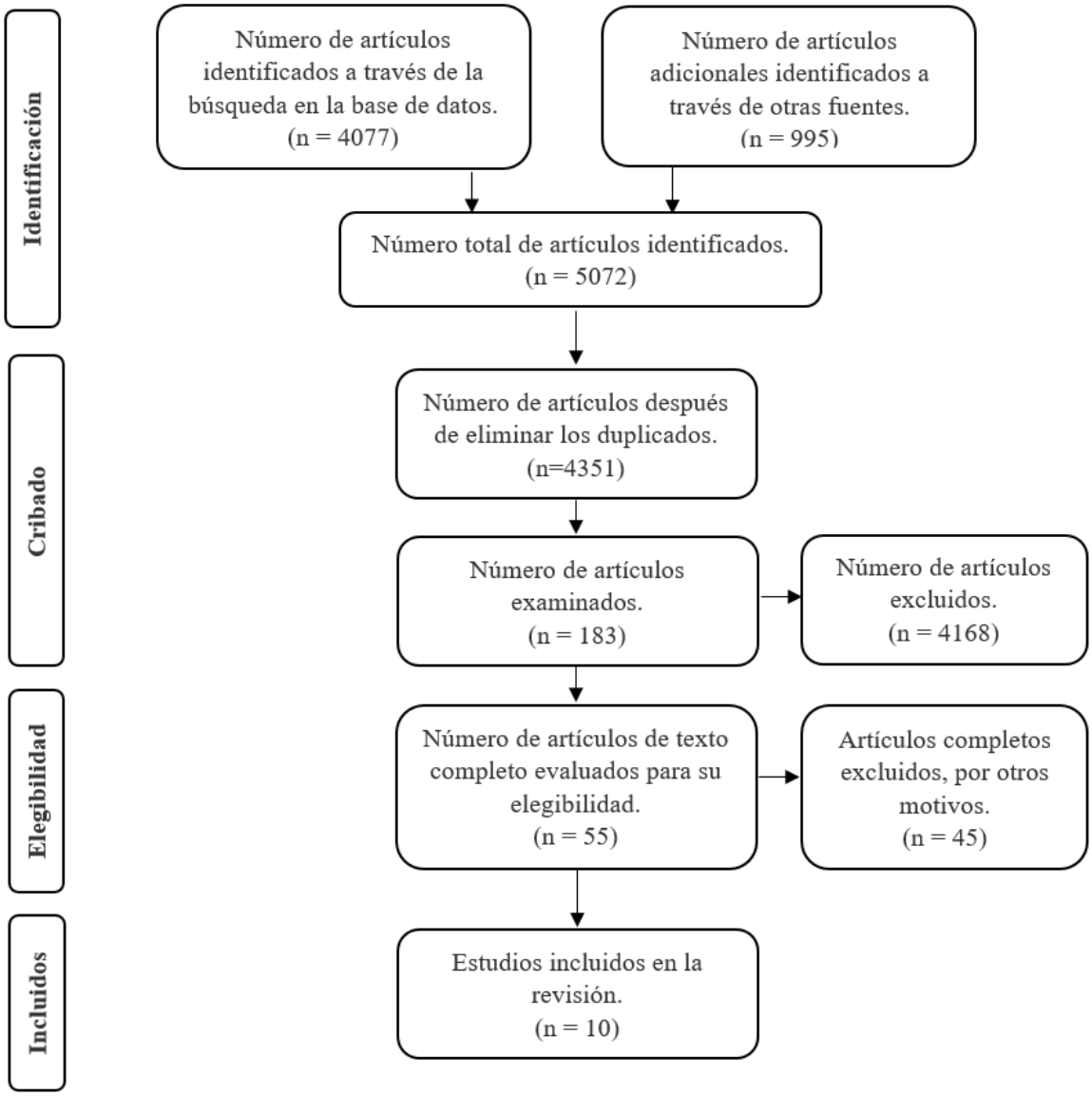
En la fase de elegibilidad se evaluaron cada uno de los trabajos seleccionados mediante la lectura del *abstract*, el diseño de investigación, el índice de impacto y los criterios de inclusión detallados en el capítulo 2. Los artículos con dificultad de entendimiento fueron resueltos mediante la guía de la tutora de este trabajo.

En esta fase 55 trabajos fueron evaluados y analizados como texto completo mediante la lista de verificación de STROBE. Esta información se encuentra detallada en la matriz del Anexo 5.

En la fase de incluidos, 10 artículos científicos cumplieron con los criterios y objetivos de este trabajo y se excluyeron 45 artículos completos. Los artículos que fueron excluidos no presentaban información acerca del seguimiento del tratamiento mediante la técnica PCR. Además, estos artículos referían a la prueba ELISA como método para evaluar el tratamiento mediante la identificación de proteínas recombinantes. La información de los artículos incluidos en la revisión bibliográfica se encuentra en el Anexo 6.

Figura 2

Diagrama de flujo para la selección de información



Recuperado de "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement", de Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G., 2009, J Clin Epidemiol, 62(10), 1006–1012. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005.

3.3. Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio

En la revisión bibliográfica se identificaron 10 artículos que presentan información acerca de la técnica PCR como herramienta útil en el seguimiento del tratamiento tripanocida en adultos con infección crónica por *T. cruzi* en América en los últimos diez

años. La información obtenida está publicada en revistas en el primer cuartil (Q1) como *Acta Tropica, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, BMC Infectious Diseases, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, PloS One, PloS Neglected Tropical Diseases, Tropical Medicine and International Health* y en revistas en el segundo cuartil (Q2) como *Clinical and Vaccine Immunology.* Se excluyó información gris o tesis obtenida en los repositorios debido a que no cumplían con los criterios de inclusión. La tesis obtenida en los repositorios fue excluida debido a que la especie en estudio eran animales.

Todos los trabajos fueron publicados en inglés entre el año 2011 y 2021. Los diseños de investigación empleados en los artículos científicos seleccionados son de tipo observacional: longitudinal (n=1), transversal (n=2), retrospectivo (n=6) y prospectivo (n=1). Los trabajos incluidos fueron realizados en países latinoamericanos como Argentina, Chile, Brasil y Venezuela. Sin embargo, también se incluyeron artículos realizados en países como España y Suiza, debido a que su población de estudio incluye a personas que han inmigrado de América Latina.

Tabla 3

Descripción general de los artículos seleccionados

Nº	Autores	Año	País	Revista	Índice de impacto	Diseño de estudio
1	Díaz-Bello et al., 2021	2021	Venezuela	*Acta Tropica*	Q2	Estudio longitudinal
2	Álvarez et al., 2020	2020	Argentina	*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*	Q1	Estudio retrospectivo
3	Sulleiro et al., 2020	2020	España	*PloS Neglected Tropical Diseases*	Q1	Estudio retrospectivo
4	Vergara et al., 2019	2019	Chile	*PloS One*	Q1	Estudio retrospectivo
5	Egui et al., 2019	2019	España	*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*	Q1	Estudio retrospectivo
6	Muñoz et al., 2013	2013	Chile	*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*	Q1	Estudio retrospectivo
7	Jackson et al., 2013	2013	Suiza	*BMC Infectious Diseases*	Q1	Estudio transversal
8	Machado-de-Assis et al., 2012	2012	Brasil	*Clinical and Vaccine Immunology*	Q2	Estudio transversal

9	Aguiar et al., 2012	2012	Brasil	*Tropical Medicine and international Health*	Q1	Estudio retrospectivo
10	Niborski et al., 2016	2016	Argentina	*Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*	Q1	Estudio prospectivo

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se presenta los resultados y el análisis de la técnica PCR como herramienta útil en el seguimiento del tratamiento tripanocida en adultos con infección crónica por *T. cruzi* en América en los últimos 10 años.

4.1. Caracterización de la población

La infección por *T. cruzi* ha afectado aproximadamente a 6 millones de personas en los últimos diez años. La enfermedad de Chagas es endémica en 21 países de América Latina y actualmente alrededor de 70 millones de personas viven en áreas donde el riesgo de contraer la enfermedad de Chagas es elevado (OPS, 2018).

En los artículos analizados, la población de estudio infectada por *T. cruzi* estaba en un rango de edad entre 18 y 70 años incluyendo a mujeres (53%) y hombres (47%). El 70% de los artículos incluye una población que vive en países con zonas tropicales donde la enfermedad de Chagas es endémica y el 30% de los artículos a personas con origen latino/hispano que viven en países no endémicos. Los artículos que incluyeron a participantes migrantes que residen en Suiza (Jackson et al., 2013) y España (Sulleiro et al., 2020; Egui et al., 2019) confirman que la enfermedad de Chagas se ha expandido a regiones que no son endémicas para esta infección.

Según la OPS (2018), en pacientes que presentan sospecha de infección crónica por *T. cruzi* es importante emplear el estándar de diagnóstico, que consta en la combinación de dos pruebas serológicas que tras la utilización de antígenos detectan anticuerpos contra *T. cruzi*, tales como ELISA, IFI y HAI.

En esta revisión bibliográfica, los artículos realizaron pruebas serológicas tales como ELISA, IFI y HAI a todos los participantes, al inicio del estudio para confirmar la infección por *T. cruzi*. El 30% de los artículos realizaron una prueba de PCR para confirmar la parasitemia en sangre.

Las pruebas de imagen permiten determinar si existe daño cardíaco o digestivo en pacientes con infección por *T. cruzi* en fase crónica (Arrúa, 2013).

En esta revisión el 20% de los artículos incluyeron una evaluación clínica por médicos generales o cardiólogos a los pacientes, realizando electrocardiograma y estudios de imagen tales como ecocardiografía y radiografía de tórax con el propósito de evaluar daño cardíaco y gastrointestinal. Mientras que el 80% de los artículos no evaluó clínicamente el daño cardíaco o digestivo mediante pruebas de imagen. Esta información se especifica en la Tabla 4.

La sintomatología de un individuo que presenta infección crónica se manifiesta en un periodo aproximado de diez años después del inicio de la infección. La mayoría de los pacientes infectados por el parásito resultan ser asintomáticos y no presentan signos o síntomas graves provocados por la enfermedad de Chagas (OPS, 2018). Los artículos analizados incluyeron pacientes asintomáticos y pacientes que presentaban síntomas cardíacos, gastrointestinales y mixtos como se presenta en la Tabla 4.

En esta revisión, en el artículo de Álvarez y colaboradores (2020) se identificaron anormalidades en pacientes chagásicos con alteraciones cardíacas y daño orgánico específico mediante electrocardiograma y ecocardiograma. Según Acquatella et al., (2018), estas anormalidades son las primeras manifestaciones del compromiso cardíaco en pacientes con infección crónica por *T. cruzi*, lo que indica la importancia de estas pruebas de imagen en pacientes con confirmación serológica de la presencia del parásito (Acquatella et al., 2018).

Los pacientes con alteraciones cardíacas presentaron las siguientes características clínicas al inicio del estudio: cardiopatía leve, trastornos de conducción y de ritmo, arritmia ventricular, hipertensión arterial, miocardiopatía, lesión cardiaca y afección gastrointestinal.

Las investigaciones no involucraron a individuos que presentaron insuficiencia hepática o renal, enfermedades sistémicas, embarazo, lactancia, trasplante de riñón e hígado, alcoholismo, daño visceral e hipersensibilidad al medicamento utilizado como tratamiento tripanocida.

En el caso del tratamiento tripanocida, benznidazol y nifurtimox son los únicos medicamentos autorizados por la FDA para ser administrados a pacientes chagásicos, presentando mayor efectividad en pacientes en fase aguda. De acuerdo con la OPS (2018), en un diagnóstico tardío de infección crónica por *T. cruzi* es importante realizar una evaluación general del paciente y seguir las indicaciones planteadas por un médico, debido a que si el paciente presenta daño orgánico específico en fase crónica se sugiere no administrar tratamiento tripanocida.

En ese contexto, autores administraron el benznidazol en una dosis de 5 mg por kg de peso por cada día en un tiempo promedio de 60 días y nifurtimox en una dosis de 8 mg por kg de peso por cada día durante el mismo período de tiempo como se detalla en la Tabla 4. Cabe destacar que Díaz-Bello y colaboradores (2021) demostraron que la administración de un segundo tratamiento con nifurtimox en pacientes chagásicos generó una mayor efectividad en la eliminación del parásito.

Es importante enfatizar que el tratamiento tripanocida es sujeto de evaluación para determinar la eficiencia del tratamiento en la reducción de carga parasitaria, en mejorar la seroconversión y detener el progreso de la cardiomiopatía en pacientes con infección crónica (Morillo et al., 2015).

En esta revisión, diferentes autores registraron individuos con efectos secundarios por la administración del tratamiento tripanocida, como: hipocinesia basal inferior del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, insuficiencia mitral leve, anomalías ecocardiográficas, dermatitis, trastornos gastrointestinales, prurito, alergia, exantema, pirosis y parestesia (Álvarez et al., 2020; Aguiar et al., 2012; Niborski et al., 2016).

Tabla 4

Resultados de los artículos científicos sobre la caracterización de la población de estudio

Autores	Nº Población inicial	Género	Diagnóstico confirmatorio	Tratamiento tripanocida	Sintomatología
Díaz-Bello et al., 2021	103	N/A	Serológico y PCR	Benznidazol Nifurtimox	Cardíacos
Álvarez et al., 2020	17	M y F	Serológico e imagen	Benznidazol	Asintomáticos y cardíacos
Sulleiro et al., 2020	147	M y F	Serológico, PCR*	Benznidazol	Cardíacos, gastrointestinales y mixtos
Vergara et al., 2019	96	M y F	Serológico y PCR	Nifurtimox	Asintomáticos
Egui et al., 2019	66	N/A	Serológico	Benznidazol	Asintomáticos
Muñoz et al., 2013	21	F	Serológico	Nifurtimox	Asintomáticos
Jackson et al., 2013	130	M y F	Serológico*	Nifurtimox	Asintomáticos, cardíacos y gastrointestinales
Machado-de-Assis et al., 2012	94	M y F	Serológico e imagen	Benznidazol	Mixtos

Aguiar et al., 2012	29	M y F	Serológico	Benznidazol	Asintomáticos y gastrointestinales
Niborski et al., 2016	203	M y F	Serológico	Benznidazol	Asintomáticos

**Los autores identificaron la presencia de anomalías cardíacas mediante la revisión de historias de los pacientes.*

4.2. Negativización de la parasitemia después del tratamiento tripanocida

La negativización se entiende como aquellos resultados negativos obtenidos en al menos una o dos pruebas en la detección de *T. cruzi* en la sangre. Según los lineamientos de la OPS (2018), al finalizar el tratamiento tripanocida se debe utilizar la prueba IFI o HAI para monitorear y evaluar la negativización de la parasitemia.

La PCR es una herramienta útil para detectar parásitos en la sangre. En este sentido, la validación de esta técnica resulta necesaria en todos sus pasos cruciales con el fin de utilizarla en el seguimiento posterior al tratamiento en donde la negativización de la parasitemia varía dependiendo de la fase de la enfermedad, de 3 a 5 años para individuos en fase aguda y de 5 a 10 años para pacientes con infección crónica (Ministerio de Salud y Protección Social, 2013).

En esta revisión se evaluó el empleo y la eficacia de la PCR como técnica de seguimiento al postratamiento. Para empezar, se identificó el tipo de muestra utilizado para la PCR, en todos los artículos científicos emplearon muestras sanguíneas durante el seguimiento del tratamiento antiparasitario.

En segundo lugar, para identificar el ADN del parásito se han desarrollado diferentes protocolos para su amplificación. En este sentido, existen protocolos para amplificar secuencias repetitivas de ADN satelital (satDNA), ADN del minicírculo del cinetoplasto (kDNA), ADN de la secuencia repetitiva nuclear esparcida 1025, ADN del espaciador intergénico 1 (ITS1), ADN de la secuencia repetitiva del clon 6, ADN de la secuencia de la región subtelomérica y ADN de la secuencia codificante de la proteína flagelar Tc24 (Ferrer, 2015).

En esta revisión bibliográfica, los artículos utilizaron protocolos para amplificar el kDNA y satDNA en muestras sanguíneas mediante kits comerciales y procedimientos manuales como se detalla en la Tabla 6. El 50% de los artículos científicos utilizaron el kit de preparación de plantilla de PCR de alta pureza de Roche Diagnostics que emplea columnas de gel de sílice durante su procedimiento. Mientras que el 30% de los artículos utilizaron el kit comercial QIAamp DNA Mini Kit de Qiagen, mediante un sistema

automatizado basado en partículas magnéticas. Y el 20% de los artículos extrajeron el ADN manualmente con fenol/cloroformo.

Los fragmentos de kDNA y satDNA de *T. cruzi* fueron amplificados mediante PCR y qPCR. Mientras que en la Nested PCR se amplificó únicamente la región satDNA de *T. cruzi*. En los artículos publicados por Muñoz et al., (2013) y Jackson et al., (2013) combinaron dos técnicas de seguimiento postratamiento que incluye PCR y qPCR. Para la PCR se utilizó los cebadores específicos 121 y 122 con un tamaño del amplicón de 330 pb (Vergara et al., 2019; Egui et al., 2019; Muñoz et al., 2013; Machado-de-Assis et al., 2012; Niborski et al., 2016). Por el contrario, para la Nested PCR, Aguiar y sus colaboradores (2012) utilizaron los cebadores TCZ1, TCZ2, TCZ3 y TCZ4. Los artículos que amplificaron las regiones de ADN mediante la qPCR utilizaron diferentes cebadores y sondas. Esta información se detalla en la Tabla 5.

Tabla 5

Cebadores específicos seleccionados para la técnica PCR

Autores	PCR	Gen y sondas	Secuencia 5' a 3'	Tamaño del amplicón
Vergara et al., 2019; Egui et al., 2019; Niborski et al., 2016; Muñoz et al., 2013; Machado-de-Assis et al., 2012	PCR	121	(5'-AAATAATGTACGGGKGAGATGCATGA-3')	330 pb
		122	(5'-GGTTCGATTGGGGTTGGTGTAATATA-3')	
Muñoz et al., 2013	qPCR	CRUZI 1	(5'-ASTCGGCTGATCGTTTTCGA-3')	270 pb
		CRUZI 2	(5'- AATTCCTCCAAGCAGCGGATA-3')	
		TAQ MAN CRUZI 3	(5'-CACACACTGGACACCAA-3')	
Jackson et al., 2013	qPCR	TCZ 3	(5'- TGCACTCGGCTGATCGTTT-3')	168 pb
		TCZ 4	(5'-ATTCCTCCAAGCAGCGGATA-3')	
		TCRUZI TM	(5'-6FAM-TGCTGCATCACACGTTGTGGTCCA-BBQ-3')	
Aguiar et al., 2012	Nested PCR	TCZ 1	(5'–CGAGCTCTTGCCCACACGGGTGCT-3')	188 pb 149 pb
		TCZ 2	(5'-CCTCCAAGCAGCGGATAGTTCAGG-3')	
		TCZ 3	(5'-TGCTGCA(G/C)TCGGCTGATCGTT-TTCGA-3')	
		TCZ 4.	(5'-CA(A/G)G(C/G)TTGTTTGGTGTCCAGTGTGTGA-3')	

En los artículos incluidos realizaron el control y seguimiento de benznidazol o nifurtimox en diferentes periodos comprendidos entre uno a 10 años después de haber iniciado el tratamiento tripanocida como se detalla en la Figura 3

Los estudios con duración de hasta 10 años tuvieron un seguimiento de cada año (Díaz-Bello et al., 2021; Aguiar et al., 2012) o cada 3 años (Machado-de-Assis et al., 2012). En el caso de Aguiar et al., (2012), realizaron un seguimiento a los pacientes que habían sido sometidos al tratamiento después de 10 años hasta 29 años según los datos de los pacientes en su historial médico. En los artículos de Sulleiro et al., (2020) y Vergara et al., (2019) tuvieron un seguimiento de cada año. En el caso de Sulleiro et al., (2020), la evaluación de la eficacia terapéutica comenzó desde el primer año, mientras que, en el caso de Vergara et al., (2019) el seguimiento inició 5 años después de haber finalizado el tratamiento tripanocida. Egui y colaboradores (2019) evaluaron la eficacia del tratamiento dos veces durante 4 años. Por lo contrario, a (Álvarez et al., 2020; Niborski et al., 2016), que realizaron el seguimiento del tratamiento cada año durante 3 años. En el estudio de Jackson et al., (2013), también se evaluó el tratamiento a los 3 años, pero sin realizar un seguimiento previo cada año o cada mes. Por último, en el estudio de Muñoz et al., (2013) la evaluación terapéutica mediante la técnica PCR fue realizada al mes y un año después de que los participantes finalizaran el tratamiento.

Para analizar la negativización de la parasitemia mediante la PCR se comparó el porcentaje de los resultados negativos de la PCR y sus variantes. En la Tabla 6 se observa que al amplificar el kDNA y satDNA por qPCR se obtiene entre el 75-98% de resultados negativos dependiendo del tiempo del seguimiento del tratamiento. Mientras que en la amplificación del kDNA por PCR se obtiene entre el 47-97% de resultados negativos y la amplificación de satDNA por Nested PCR el 41% de resultados negativos.

Esta variación de los resultados de la PCR y sus variantes permitió identificar diversos factores que influyen en la negativización de *T. cruzi* en sangre, que incluyen: el método de extracción de ADN, la región que se utiliza para amplificar, el tiempo de seguimiento de evaluación del tratamiento tripanocida, la alta sensibilidad que ofrece la qPCR en comparación con la PCR y el linaje de *T. cruzi* presente en el torrente sanguíneo del paciente. Esto demuestra la importancia de validar la técnica antes de utilizarla en el laboratorio.

En este trabajo, también se observó que la monitorización postratamiento presenta limitaciones, que incluyen la falta de compromiso de los pacientes con respecto a la finalización del tratamiento y la falta de un seguimiento continuo, debido a que en la mayoría de casos los participantes abandonan el estudio o fallecen durante el proceso. En el 60% de los artículos incluidos se observó que menos de la mitad de los participantes tratados finalizaron el estudio. Esta información se detalla en la Tabla 6.

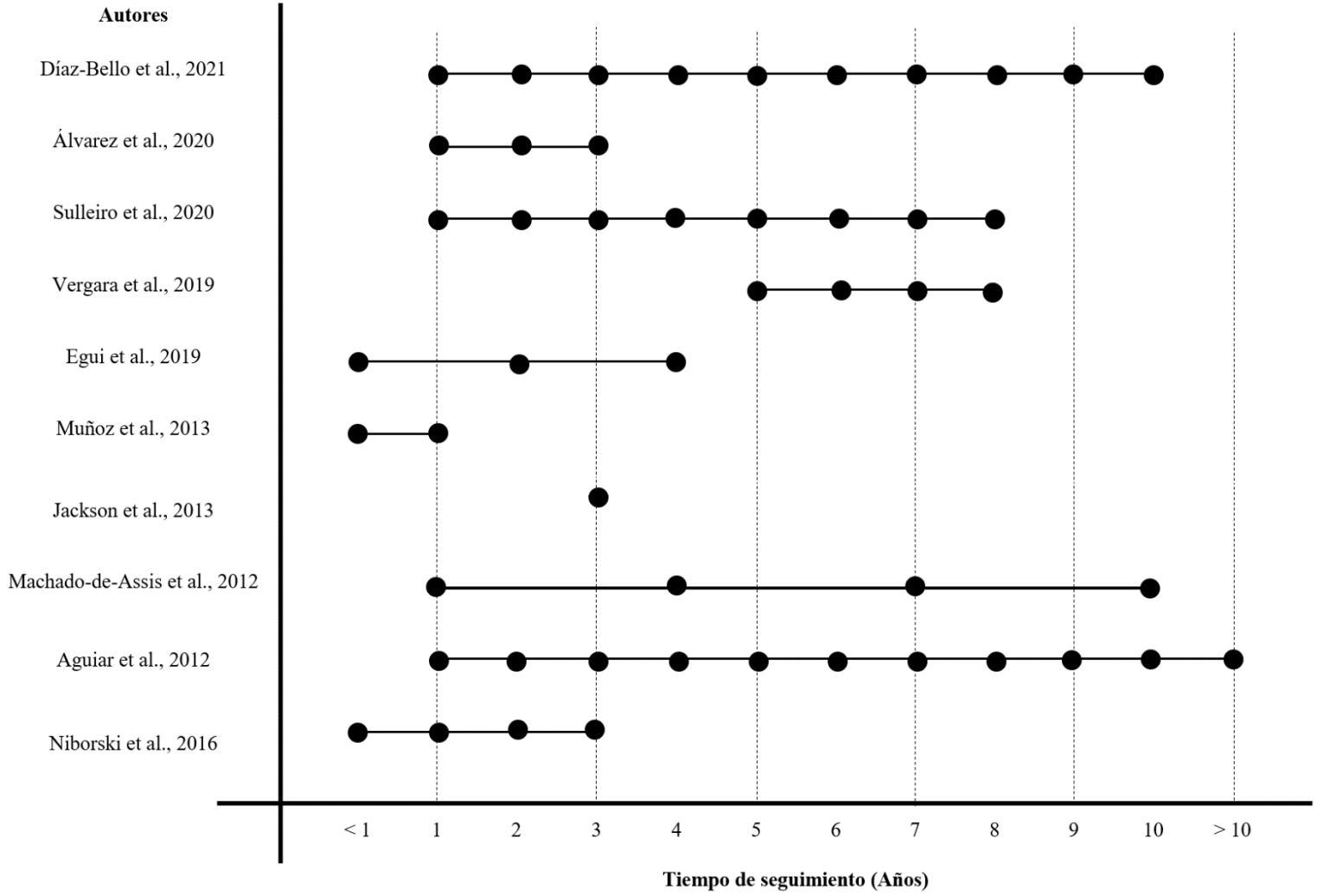
Con respecto al linaje de *T. cruzi*, los resultados de los artículos analizados indican que la cepa TcI (Sylvio-X10) es la más reportada (6/10) en los pacientes con Chagas. En el estudio de Aguiar et al., (2012) esta cepa presentó mayor resistencia al tratamiento, debido a que el 59% de los pacientes chagásicos presentaron un resultado positivo y el 41% de los pacientes un resultado negativo en la nested PCR. Esta información se detalla en la Tabla 5.

Este análisis de la información encontrada se respalda con Dorn y colaboradores (2017), quienes reportan la prevalencia de las cepas TcI (94%) y TcIV (6%) de *T. cruzi* en triatominos causantes de infección crónica en la población latinoamericana.

Estos resultados indican que la PCR es una herramienta útil y necesaria, debido a que permite demostrar el fracaso o éxito terapéutico en el seguimiento al paciente. Además, de que es importante validar la PCR para detectar de forma cualitativa o cuantitativa la presencia de *T. cruzi* en muestras sanguíneas.

Figura 3

Tiempo de evaluación del tratamiento tripanocida



4.3. Capacidad diagnóstica de la PCR

La OPS (2018) recomienda utilizar técnicas de laboratorio de mayor sensibilidad para demostrar la presencia de *T. cruzi* en el corazón o en otros tejidos infectados. En esta revisión de literatura se evaluaron tres artículos que analizaron la sensibilidad de la PCR y sus variantes como pruebas diagnósticas para descartar o confirmar la presencia de *T. cruzi* en muestras sanguíneas. Los resultados indican que la amplificación del kDNA presenta una sensibilidad de 58% mediante PCR (Vergara et al., 2019) y la amplificación del satDNA presenta una sensibilidad entre 60-90% mediante qPCR (Sulleiro et al., 2020; Jackson et al., 2013), esta información se detalla en la Tabla 6.

Estos resultados son diferentes a los reportados por Duarte y colaboradores (2014), que han comparado diferentes técnicas de PCR en su estudio y han demostrado que la amplificación kDNA tiene mayor sensibilidad (51%) que satDNA (22%), con la capacidad de detectar hasta un parásito en 100 ml de sangre, demostrando que la especificidad de la técnica en los dos sitios de amplificación es del 100%.

Estas diferencias en la sensibilidad de la prueba se pueden explicar debido a la variabilidad genética de *T. cruzi* presente en la muestra, al fragmento de ADN amplificado y a la técnica de PCR empleada en el estudio durante la evaluación y seguimiento del tratamiento tripanocida en pacientes chagásicos.

En este trabajo de investigación, se determinó que la qPCR presenta una mayor sensibilidad que la PCR, tras amplificar la secuencia de satDNA de *T. cruzi*. Sin embargo, según Ferrer (2015) la combinación de métodos de amplificación permite incrementar la precisión en la identificación del parásito, siendo este un punto clave a considerar en futuras investigaciones.

4.3. Otros métodos diagnósticos utilizados en el seguimiento tripanocida

De acuerdo con Riera et al. (2013) el hemocultivo y el xenodiagnóstico son considerados como métodos útiles durante el seguimiento del tratamiento y pueden ser empleados en paciente en fase aguda o crónica. Estos métodos son utilizados cuando la

parasitemia es baja y los resultados son discordantes entre pruebas serológicas o existe la necesidad de aislar al parásito para estudios de variabilidad genética.

En el estudio realizado por Apt y colaboradores (2019), se observó que la sensibilidad del hemocultivo en el seguimiento del tratamiento tripanocida era del 82% y su especificidad del 72%, mientras que el xenodiagnóstico presentó una sensibilidad y especificidad más elevadas que fueron del 94% y 86%, respectivamente. La sensibilidad y especificidad del hemocultivo resulta ser variable, debido a que depende de varios factores como la cantidad de muestra sanguínea recolectada del paciente, el método empleado en el lavado del sedimento eritrocitario, la incubación y la experticia que el encargado de laboratorio tiene para realizar las lecturas de los cultivos mediante el microscopio. Por otro lado, la variación de la sensibilidad y especificidad del xenodiagnóstico depende del número de insectos utilizados en la técnica y del método empleado en la alimentación de los vectores, ya que este puede ser natural o artificial.

En los trabajos analizados se observó que además de utilizar la PCR como herramienta de diagnóstico para el seguimiento del tratamiento, también utilizaron hemocultivo y el xenodiagnóstico.

Al comparar los resultados de la técnica qPCR y hemocultivo en el estudio realizado por Díaz-Bello y colaboradores (2021), se observaron resultados semejantes tras identificar la presencia de *T. cruzi* en las muestras de sangre de las personas infectadas, donde el 75% de los pacientes presentaron un resultado positivo y el 25% un resultado negativo con ambas técnicas (Díaz-Bello et al., 2021). En el estudio de Muñoz y colaboradores (2013), se identificó que el 14% de los participantes presentaron un resultado positivo y el 86% un resultado negativo al utilizar qPCR. A diferencia de los resultados obtenidos mediante la PCR convencional y xenodiagnóstico donde en ambas técnicas el 10% de los individuos presentaron un resultado positivo y el 90% un resultado negativo. Por otro lado, en el estudio de Machado-de-Assis et al., (2012) se emplearon la PCR de punto final y el hemocultivo como pruebas de seguimiento del tratamiento tripanocida. Tras aplicar la técnica PCR de punto final se identificó la presencia del parásito en el 53% de los pacientes y no se detectó a *T. cruzi* en el 47% de la población restante. Mientras que, al emplear el hemocultivo se identificó que el 16% de los pacientes presentaron un resultado positivo y el 84% un

resultado negativo. En la investigación realizada por Aguiar y colaboradores (2012) se utilizó Nested PCR, hemocultivo y xenodiagnóstico. En la técnica Nested PCR se identificó que el 59% de pacientes presentaron un resultado positivo, mientras que el 41% un resultado negativo. Asimismo, mediante el hemocultivo se identificó que todos los participantes presentaron un resultado negativo. Mientras que, al emplear xenodiagnóstico para evaluar la efectividad de benznidazol en 4 pacientes se determinó un resultado positivo y tres resultados negativos.

El análisis de estos cuatro estudios permite determinar claramente que la técnica PCR es más sensible y es la mejor opción como herramienta útil en el seguimiento del tratamiento tripanocida al compararla con el xenodiagnóstico y hemocultivo. Por el hecho, que esta técnica puede detectar a *T. cruzi* en sangre aún si la cantidad de muestra es pequeña. Además, la PCR presenta resultados más precisos que ayudan en la detección del fracaso terapéutico en pacientes chagásicos tiempo después de haber finalizado el tratamiento tripanocida.

Tabla 6

Resultados de los artículos científicos publicados sobre la técnica PCR en el seguimiento del tratamiento en América en los últimos 10 años.

Autores	**Nº Población evaluada por PCR**	**Tiempo de seguimiento**	**Extracción de ADN**	**Fragmento de ADN**	**PCR**	**Resultados Negativos**	**Resultados Positivos**	**Sensibilidad de la PCR**	**Linaje de *T. cruzi***
Díaz-Bello et al., 2021	57	10 años	Partículas magnéticas	kDNA y satDNA	qPCR	75%	25%	N/A	TcI
Álvarez et al., 2020	14	3 años	Columnas de gel de sílice	kDNA y satDNA	qPCR	82%	18%	N/A	TcI y TcVI
Sulleiro et al., 2020	64	5 años	Partículas magnéticas	satDNA	qPCR	98%	2%	>60%	TcI
Vergara et al., 2019	24	6 años	Columnas de gel de sílice	kDNA	PCR	70%	30%	58%	TcVI
Egui et al., 2019	32	4 años	Columnas de gel de sílice	kDNA	PCR	97%	3%	N/A	TcII, TcIII y TcV
Muñoz et al., 2013	21	1 año	Columnas de gel de sílice	kDNA y satDNA	PCR y qPCR	PCR: 90% qPCR: 86%	PCR: 10% qPCR: 14%	N/A	TcI, TcII, TcV y TcVI.
Jackson et al., 2013	37	3 años	Partículas magnéticas	satDNA	PCR y qPCR	PCR: 100% qPCR: 97%	PCR: 0% qPCR: 3%	60-90%	TcI y TcVI

Machado-de-Assis et al., 2012	94	10 años	Columnas de gel de sílice	kDNA	PCR	47%	53%	N/A	TcVI
Aguiar et al., 2012	29	5 - > 10 años	Solventes orgánicos	satDNA	Nested PCR	41%	59%	N/A	TcI y TcVI
Niborski et al., 2016	45	3 años	Solventes orgánicos	kDNA	PCR	76%	24%	N/A	TcVI

ADN del minicírculo del cinetoplástido (kDNA): ADN satelital (satDNA): PCR convencional o de punto final (PCR); PCR en tiempo real (qPCR).

CONCLUSIONES

A partir de la revisión bibliográfica se pudo concluir que:

- Se logró recuperar diez artículos científicos sobre el análisis de la técnica PCR en el seguimiento del tratamiento tripanocida en adultos con infección crónica por *T. cruzi* en América desde el 2011 al 2021.
- Los pacientes con enfermedad de Chagas pueden presentar una infección crónica asintomática o sintomática sin importar la edad, ni el género en Latinoamérica. Sin embargo, es una infección parasitaria que se ha extendido hacia zonas tropicales no endémicas debido al desplazamiento de personas infectadas.
- Todos los artículos analizados confirman la infección por *T. cruzi* con la guía propuesta por la OMS mediante pruebas de laboratorio con técnicas serológicas y evaluación clínica para descartar daño cardíaco o digestivo provocado por el parásito.
- Benznidazol y nifurtimox son los fármacos de elección para reducir la carga parasitaria en sangre, mejorar la seroconversión y detener el progreso de la miocardiopatía chagásica en pacientes con infección crónica.
- Para el seguimiento del tratamiento tripanocida se realizan pruebas de laboratorio serológicas y moleculares. La técnica PCR, qPCR y nested PCR detectan *T. cruzi* en sangre aún si la carga parasitaria es pequeña. La validación de estas técnicas es importante para el seguimiento del tratamiento tripanocida, debido a que presentan una mayor sensibilidad a comparación con hemocultivo y xenodiagnóstico.
- La técnica qPCR presenta mayor sensibilidad y especificidad que la PCR de punto final y Nested PCR, debido a que presenta menos riesgo de contaminación y puede detectar el ADN de *T. cruzi* de forma cualitativa y cuantitativa a medida que la reacción avanza.
- Los protocolos empleados en la amplificación del ADN utilizan regiones variables del fragmento de kDNA y satDNA de *T. cruzi*. La amplificación del fragmento de kDNA presenta una mayor sensibilidad que la amplificación de satDNA. Sin embargo, la combinación de estas dos técnicas permite incrementar la precisión en la identificación de *T. cruzi*.
- El hemocultivo y el xenodiagnóstico son métodos útiles durante el seguimiento del tratamiento tripanocida y pueden ser utilizados en la evaluación de pacientes en fase

aguda o crónica. La sensibilidad de estas técnicas varía dependiendo a la fase en la que se encuentre el paciente.

- El análisis de estos resultados propone establecer una validación de la información acerca de la técnica PCR como herramienta útil en el seguimiento del tratamiento antiparasitario con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes infectados y disminuir los casos de pacientes que presentan lesión cardíaca grave o cardiomiopatía chagásica.

RECOMENDACIONES

- Es importante validar la técnica PCR como prueba diagnóstica y evaluar la sensibilidad y especificidad de la técnica para detectar de forma cualitativa o cuantitativa la presencia de *T. cruzi* en el seguimiento del tratamiento tripanocida.
- Se recomienda realizar estudios observacionales que permitan investigar y analizar la técnica PCR como herramienta útil en el seguimiento postratamiento de pacientes con infección crónica por *T. cruzi* en el Ecuador.
- Es recomendable realizar seguimientos del tratamiento tripanocida a largo plazo mediante la técnica PCR para evaluar la eficacia terapéutica de benznidazol y nifurtimox.

BIBLIOGRAFÍA

Acquatella, H., Asch, F. M., Barbosa, M. M., Barros, M., Bern, C., Cavalcante, J. L. & Cotella, J. I. (2018). Recomendaciones para el uso de Diferentes Modalidades de Imágenes Cardíacas en Pacientes con Enfermedad de Chagas: Reporte de la Sociedad Americana de Ecocardiografía en Colaboración con la Sociedad Interamericana de Ecocardiografía (ECOSIAC) y el Departamento de Imágenes Cardíacas de la Sociedad Brasilera de Cardiología (DIC-SBC). *Rev Fed Argent Cardiol*, *47*(1), 51-76.

Aguiar, C., Batista, A. M., Pavan, T. B., Almeida, E. A., Guariento, M. E., Wanderley, J. S., & Costa, S. C. (2012). Serological profiles and evaluation of parasitaemia by PCR and blood culture in individuals chronically infected by *Trypanosoma cruzi* treated with benzonidazole. *Trop Med Int Health*: TM & IH, 17(3), 368–373. https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02936.x

Álvarez, M. G., Ramírez, J. C., Bertocchi, G., Fernández, M., Hernández, Y., Lococo, B., Lopez-Albizu, C., Schijman, A., Cura, C., Abril, M., Laucella, S., Tarleton, R. L., Natale, M. A., Castro Eiro, M., Sosa-Estani, S., & Viotti, R. (2020). New Scheme of Intermittent Benznidazole Administration in Patients Chronically Infected with *Trypanosoma cruz*i: Clinical, Parasitological, and Serological Assessment after Three Years of Follow-Up. *Antimicrob Agents Chemother*, 64(9), e00439-20. https://doi.org/10.1128/AAC.00439-20

Apt, W., Carrasco, D., Fuentealba, C., Canals, M., Muñoz, G., Saavedra, M., Castillo, J. P., & Zulantay, I. (2019). Chronic Chagas disease: Quantification of *Trypanosoma cruzi* in peripheral blood and dejections of Triatoma infestans fed by xenodiagnosis in patients with and without cardiopathy. *Acta Trop*, 200, 105167. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105167

Arrúa, N. (2013). Cardiopatía Chagásica. *Mem Inst Investig Cienc Salud*, Vol. 11(2), 65-77. http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v11n2/v11n2a08.pdf

Balderramo, D., Bonisconti, F., Alcaraz, A., Giordano, E., Sánchez, A., Barrabino, M., Caeiro, J. P., Alvarellos, T., & Maraschio, M. (2017). Chagas disease and liver transplantation: Experience in Argentina using real-time quantitative PCR for early detection and treatment. *Transpl Infect Dis*: an official journal of the Transplantation Society, 19(6), 10.1111/tid.12782. https://doi.org/10.1111/tid.12782

Díaz-Bello, Z., de Noya, B. A., Muñoz-Calderón, A., Ruiz-Guevara, R., Mauriello, L., Colmenares, C., Moronta, E., Aponte, M., Ramírez, J. L., & Noya-González, O. (2021). Ten-year follow-up of the largest oral Chagas disease outbreak. Laboratory biomarkers of infection as indicators of therapeutic failure. *Acta Trop*, 222, 106034. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.106034

Diz, O. (2020). Técnicas de biología molecular en el diagnóstico de enfermedades infecciosas. *Revista para profesionales de la salud.* Vol. III. https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/5f69a919884e7Art5.pdf

Dorn, P., McClure, A., Gallaspy, M., Waleckx, E., Woods, A., Monroy, M. & Stevens, I. (2017) The diversity of the Chagas parasite, *Trypanosoma cruzi*, infecting the main Central American vector, *Triatoma dimidiata*, from Mexico to Colombia. *PLoS Negl Trop Dis*, 11(9): e0005878. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005878

Duarte, L., Flórez, O., Rincón, G. & González, C. (2014). Comparación de siete pruebas diagnósticas para detectar infección por *Trypanosoma cruzi* en pacientes en fase crónica de la enfermedad de Chagas. *Colomb Méd*, Vol. 45 N°2. http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v45n2/es_v45n2a03.pdf

Egui, A., Thomas, M. C., Fernández-Villegas, A., Pérez-Antón, E., Gómez, I., Carrilero, B., Del Pozo, Á., Ceballos, M., Andrés-León, E., López-Ruz, M. Á., Gainza, E., Oquiñena, E., Segovia, M., & López, M. C. (2019). A Parasite Biomarker Set for Evaluating Benznidazole Treatment Efficacy in Patients with Chronic Asymptomatic *Trypanosoma cruzi* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 63(10), e02436-18. https://doi.org/10.1128/AAC.02436-18

Ferrer, E. (2015). Técnicas moleculares para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Saber, 27*(3), 359-371. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-01622015000300002&lng=es&tlng=es.

Jackson, Y., Chatelain, E., Mauris, A., Holst, M., Miao, Q., Chappuis, F., & Ndao, M. (2013). Serological and parasitological response in chronic Chagas patients 3 years after nifurtimox treatment. *BMC Infect Dis*, 13, 85. https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-85

López-Monteon, A., Dumonteil, E., & Ramos-Ligonio, A. (2019). More than a Hundred Years in the Search for an Accurate Diagnosis for Chagas Disease*: Current Panorama and Expectations*. https://doi.org/10.5772/intechopen.86567

Machado-de-Assis, G. F., Silva, A. R., Do Bem, V. A., Bahia, M. T., Martins-Filho, O. A., Dias, J. C., Albajar-Viñas, P., Torres, R. M., & Lana, M. (2012). Posttherapeutic cure criteria in Chagas' disease: conventional serology followed by supplementary serological, parasitological, and molecular tests. *Clin Vaccine Immunol*: CVI, 19(8), 1283–1291. https://doi.org/10.1128/CVI.00274-12

Martínez, I., Cervantes-Landín, A. & Espinoza, B. (2013). Diagnóstico molecular de la enfermedad de Chagas. *Gac Méd Méx*, 149:363-5. https://www.anmm.org.mx/GMM/2013/n3/GMM_149_2013_3_363-365.pdf

Medina-López, C., Marin-Garcia, J. A., & Alfalla-Luque, R. (2010). Una propuesta metodológica para la realización de búsquedas sistemáticas de bibliografía (A methodological proposal for the systematic literature review). *WPOM-Working Papers on Operations Management*, *1*(2), 13. https://doi.org/10.4995/wpom.v1i2.786

Ministerio de Salud y Protección Social. (2013). Enfermedad de Chagas. Memorias. *Federación Médica Colombiana.* https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/TH/Memorias_chagas.pdf

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol, 62*(10), 1006–1012. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005

Molina, I., Salvador, F., & Sánchez-Montalvá, A. (2016). Actualización en enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clín*, *34*(2), 132-138.

Moreira, O. C., Ramírez, J. D., Velázquez, E., Melo, M. F., Lima-Ferreira, C., Guhl, F., Sosa-Estani, S., Marin-Neto, J. A., Morillo, C. A., & Britto, C. (2013). Towards the establishment of a consensus real-time qPCR to monitor *Trypanosoma cruzi* parasitemia in patients with chronic Chagas disease cardiomyopathy: a substudy from the BENEFIT trial. *Acta Trop*, 125(1), 23–31. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2012.08.020

Morillo, C., Marin-Neto, J., Avezum, A., Sosa-Estani, S., Rassi, A., 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, S. J., … BENEFIT Investigators (2015). Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *New Eng J Med*, *373*(14), 1295–1306. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507574

MSP. (2020). *SUBSISTEMA DE VIGILANCIA SIVE- ALERTA ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR VECTORES ECUADOR, SE 01- 24 - 2020*. https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/06/ETV-SE-24_2020.pdf

Müller, J., García, F., Forsyth, C., & Sosa-Estani, S. (2018). Clinical and pharmacological profile of benznidazole for treatment of Chagas disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*, *11*(10), 943–957. https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1509704

Muñoz, C., Zulantay, I., Apt, W., Ortiz, S., Schijman, A. G., Bisio, M., Ferrada, V., Herrera, C., Martínez, G., & Solari, A. (2013). Evaluation of nifurtimox treatment of chronic Chagas disease by means of several parasitological methods. *Antimicrob Agents Chemother*, 57(9), 4518–4523. https://doi.org/10.1128/AAC.00227-13

Murcia, L., Carrilero, B., Ferrer, F., Roig, M., Franco, F., & Segovia, M. (2016). Success of benznidazole chemotherapy in chronic *Trypanosoma cruzi*-infected patients with a sustained negative PCR result. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*: official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 35(11), 1819–1827. https://doi.org/10.1007/s10096-016-2733-6

Niborski, L. L., Grippo, V., Lafón, S. O., Levitus, G., García-Bournissen, F., Ramírez, J. C., Burgos, J. M., Bisio, M., Juiz, N. A., Ayala, V., Coppede, M., Herrera, V., López, C., Contreras, A., Gómez, K. A., Elean, J. C., Mujica, H. D., Schijman, A. G., Levin, M. J., & Longhi, S. A. (2016). Serological based monitoring of a cohort of patients with chronic Chagas disease treated with benznidazole in a highly endemic area of northern Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 111(6), 365–371. https://doi.org/10.1590/0074-02760160006

OMS. (13 de abril de 2022). *Chagas disease (also known as American trypanosomiasis).* World Health Organization. Recuperado el 9 de mayo de 2022 de https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)

OPS. (2017). *DeCS/MeSH – Descriptores en Ciencias de la Salud.* Organización Panamericana de la Salud. https://decs.bvsalud.org/wp-content/uploads/2020/09/GuiaES.pdf

OPS. (2018). *Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas.* Organización Panamericana de la Salud. http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/49653

Parrado, R., Ramírez, J. C., de la Barra, A., Alonso-Vega, C., Juiz, N., Ortiz, L., Illanes, D., Torrico, F., Gascón, J., Alves, F., Flevaud, L., Garcia, L., Schijman, A. G., & Ribeiro, I. (2019). Usefulness of Serial Blood Sampling and PCR Replicates for Treatment Monitoring of Patients with Chronic Chagas Disease. *Antimicrob Agents Chemother*, 63(2), e01191-18. https://doi.org/10.1128/AAC.01191-18

Pecoul, B., Batista, C., Stobbaerts, E., Ribeiro, I., Vilasanjuan, R., Gascón, J., Pinazo, M. J., Moriana, S., Gold, S., Pereiro, A., Navarro, M., Torrico, F., Bottazzi, M. E., & Hotez, P. J. (2016). The BENEFIT Trial: Where Do We Go from Here? *PLoS Negl Trop Dis*, *10*(2), 2–5. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004343

Ramírez, J. C., Parrado, R., Sulleiro, E., de la Barra, A., Rodríguez, M., Villarroel, S., Irazu, L., Alonso-Vega, C., Alves, F., Curto, M. A., García, L., Ortiz, L., Torrico, F., Gascón, J., Flevaud, L., Molina, I., Ribeiro, I., & Schijman, A. G. (2017). First external quality assurance program for bloodstream Real-Time PCR monitoring of treatment response in clinical trials of Chagas disease. *PloS one*, 12 (11), e0188550. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188550

Ribeiro, I. & Chatelain, E. (2012). Biomarcadores de Eficacia Terapéutica para la enfermedad de Chagas. *Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas*, Río de Janeiro. https://dndi.org/wp-content/uploads/2010/03/InformativoChagasEspanhol_2.pdf

Ribeiro, V., Dias, N., Paiva, T., Hagström-Bex, L., Nitz, N., Pratesi, R., & Hecht, M. (2020). Current trends in the pharmacological management of Chagas disease. *Int J Parasitology Drugs Drug Resist*, 7–17. https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2019.11.004

Riera, C. (2013). Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Chagas. *Ed Cont Lab Clín*; 16: 82 – 92. https://www.seqc.es/download/tema/7/3322/1511704660/1217704/cms/tema-7-diagnostico-de-laboratorio-de-la-enfermedad-de-chagas.pdf/

Sánchez, E., Vélez, M., Restrepo, M., Marín, J., & Gallego, D. (2016). Tripanosomiasis americana, una mirada desde el tratamiento. *An Fac Med (Perú)*, *77*(1), 39–44.

Specker, G., Estrada, D., Radi, R., & Piacenza, L. (2022). *Trypanosoma cruzi* Mitochondrial Peroxiredoxin Promotes Infectivity in Macrophages and Attenuates Nifurtimox Toxicity. *Front Cell Infect Microbiol*, *12*, 749476. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.749476

Sulleiro, E., Muñoz-Calderon, A., & Schijman, A. (2019). Role of nucleic acid amplification assays in monitoring treatment response in chagas disease: Usefulness in clinical trials. *Acta Trop*, *199* (July), 105120. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105120

Sulleiro, E., Silgado, A., Serre-Delcor, N., Salvador, F., Tavares de Oliveira, M., Moure, Z., Sao-Aviles, A., Oliveira, I., Treviño, B., Goterris, L., Sánchez-Montalvá, A., Pou, D., Molina, I., & Pumarola, T. (2020). Usefulness of real-time PCR during follow-up of patients treated with Benznidazole for chronic Chagas disease: Experience in two referral centers in Barcelona. *PLoS Negl Trop Dis*, 14(2), e0008067. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008067

Vergara, C., Muñoz, G., Martínez, G., Apt, W., & Zulantay, I. (2019). Detection of *Trypanosoma cruzi* by PCR in adults with chronic Chagas disease treated with nifurtimox. *PloS one*, 14(8), e0221100. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221100

Viera, J., Fernández, F., Vasconcelos, M., Vasconcelos, G., Linhares, G., Fernández, J., Da Escóssia, L., De Mendonça, D., De Souza, J. & Cosquillo, J. (2019). Chagas Cardiomyopathy in Latin America Review. *Heart Fail Rev, 21:8.*

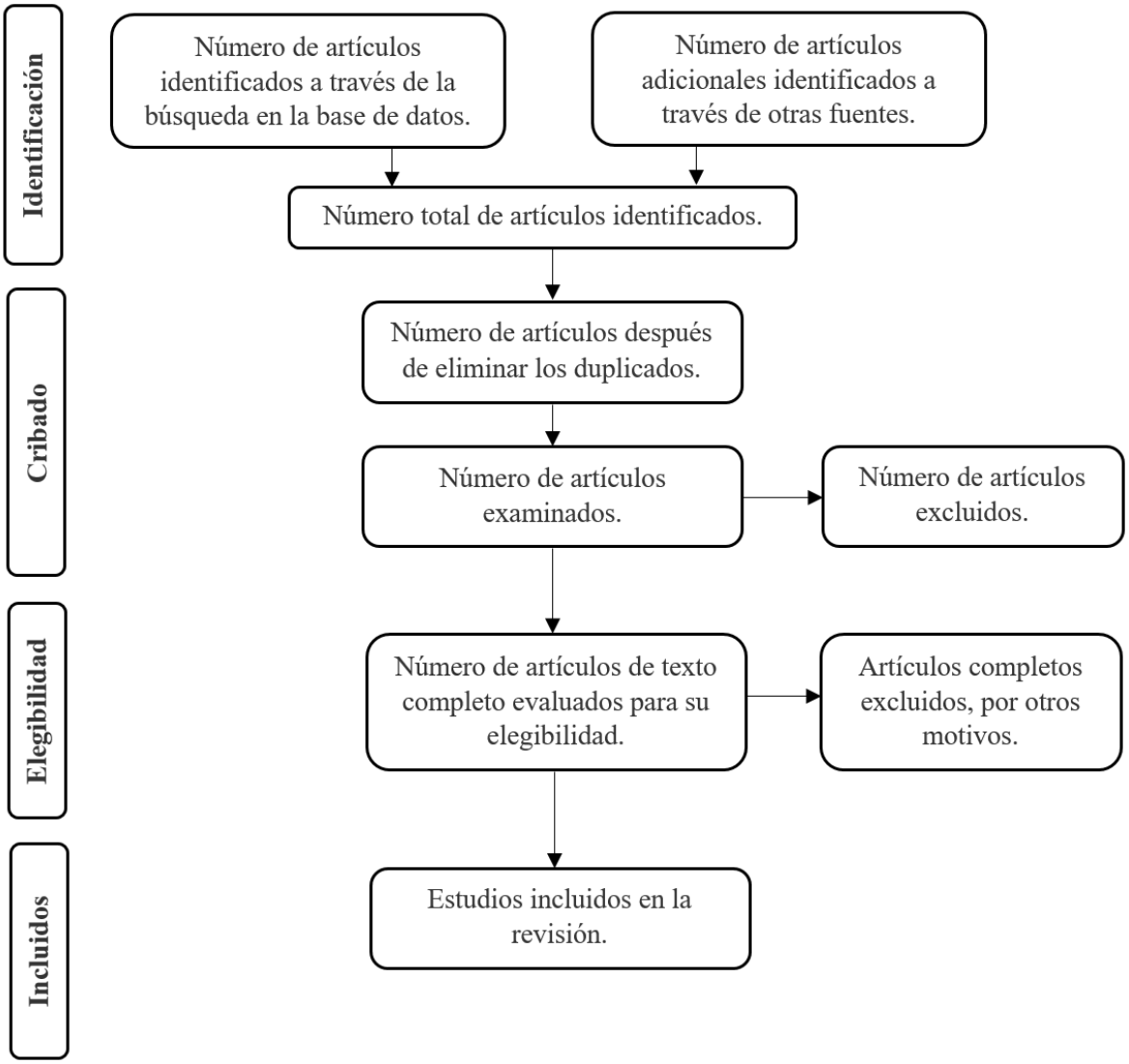
Vizcaíno-Salazar, G. (2017). Importancia del cálculo de la sensibilidad, la especificidad y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnóstico clínico y de laboratorio. *Medicina & Laboratorio.* Vol. 23. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883697/importancia-calculo-sensibilidad-y-especifidad.pdf

Von, E., Altman, D., Egger, M., Pocock, S., Gotzsche, P., & Vandenbroucke, J. (2008). Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *J Prod Innov Manage*, *22 (2)*, 144–150.

ANEXOS

Anexo 1

Diagrama de flujo para la selección de información



Anexo 2

Matriz de estrategia de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Número de artículos encontrados	Fecha de búsqueda
PubMed	("Chagas Disease" OR "*Trypanosoma cruzi*") AND ("Treatment" OR "Therapeutic" OR "Therapy" OR "Benznidazole" OR "Nifurtimox" OR "Drug" OR "Resistance") AND ("Real Time" OR "Quantitative" OR "Extraction" OR "Monitoring" OR "Molecular" OR "PCR" OR "qPCR" OR "DNA")	874	10/10/2021
Scopus	("Chagas Disease" OR "*Trypanosoma cruzi*") AND ("Treatment" OR "Therapeutic" OR "Therapy" OR "Benznidazole" OR "Nifurtimox" OR "Drug" OR "Resistance") AND ("Real Time" OR "Quantitative" OR "Extraction" OR "Monitoring" OR "Molecular" OR "PCR" OR "qPCR" OR "DNA")	1506	10/10/2021
Science Direct	("Chagas Disease" OR "*Trypanosoma cruzi*") AND ("Treatment" OR "Benznidazole" OR "Nifurtimox" OR "Drug") AND ("Real Time" OR "Quantitative" OR "PCR")	731	12/10/2021
Wiley Online Library	("Chagas Disease" OR "*Trypanosoma cruzi*") AND ("Treatment" OR "Therapeutic" OR "Therapy" OR "Benznidazole" OR "Nifurtimox" OR "Drug" OR "Resistance") AND ("Real Time" OR "Quantitative" OR "Extraction" OR "Monitoring" OR "Molecular" OR "PCR" OR "qPCR" OR "DNA")	133	13/10/2021
EBSCO host	"Chagas disease" AND "Treatment" AND "Chronic phase" AND "PCR"	23	13/10/2021
Springer Link	("Chagas Disease" OR "*Trypanosoma cruzi*") AND ("Treatment" OR "Therapeutic" OR "Therapy" OR "Benznidazole" OR "Nifurtimox" OR "Drug" OR "Resistance") AND ("Real Time" OR "Quantitative" OR "Extraction" OR "Monitoring" OR "Molecular" OR "PCR" OR "qPCR" OR "DNA")	347	15/10/2021

Taylor & Francis Online	("Chagas Disease" OR "*Trypanosoma cruzi*") AND ("Treatment" OR "Therapeutic" OR "Therapy" OR "Benznidazole" OR "Nifurtimox" OR "Drug" OR "Resistance") AND ("Real Time" OR "Quantitative" OR "Extraction" OR "Monitoring" OR "Molecular" OR "PCR" OR "qPCR" OR "DNA")	429	15/10/2021
SciELO	("Chagas Disease" OR "*Trypanosoma cruzi*") AND ("Treatment" OR "Therapeutic" OR "Therapy" OR "Benznidazole" OR "Nifurtimox" OR "Drug" OR "Resistance") AND ("Real Time" OR "Quantitative" OR "Extraction" OR "Monitoring" OR "Molecular" OR "PCR" OR "qPCR" OR "DNA")	32	16/10/2021
Dialnet	"Chagas disease" AND "Treatment" AND "Chronic phase" AND "PCR"	2	16/10/2021
Google Scholar	"Chagas disease" AND "Treatment" AND "Chronic phase" AND "PCR"	995	18/10/2021
	Total	**5072**	

Anexo 3

Matriz de recolección de información primaria

Base de datos	Número artículos encontrados	Número artículos duplicados	Número total tras eliminar duplicados	Número de artículos excluidos	Número de artículos seleccionados
PubMed	874	2	872	806	66
Scopus	1506	413	1093	1072	21
Science Direct	731	134	597	591	6
Wiley Online Library	133	9	124	122	2
EBSCO host	23	0	23	23	0
Springer Link	347	30	317	312	5
Taylor & Francis Online	429	55	374	373	1
SciELO	32	24	8	8	0
Dialnet	2	0	2	2	0
Google Scholar	995	54	941	859	82
Total	**5072**	**721**	**4351**	**4168**	**183**

Anexo 4

Matriz de información de artículos excluidos

Base de datos	Número artículos excluidos	Razones
PubMed	806	– Artículos no relacionados con el tema en cuestión. – Artículos sin acceso libre. – Artículos de revisión. – Artículos redactados en otro idioma diferente al español e inglés. – Artículos de revistas con índice de impacto Q3 y Q4. – Artículos que estudien animales. – Artículos donde la población de estudio son personas menores de 18 años.
Scopus	1072	
Science Direct	591	
Wiley Online Library	122	
EBSCO host	23	
Springer Link	312	
Taylor & Francis Online	373	
SciELO	8	
Dialnet	2	
Google Scholar	859	
Total	**4168**	

Anexo 5

Matriz de almacenamiento de artículos seleccionados

Base de datos	Número artículos seleccionados	Número artículos seleccionados	Año	Índice de impacto	Diseño de estudio
PubMed	66	30	2011 – 2021	Q1 – Q3	– Artículo original – Comunicación corta – Ensayo clínico – Estudio comparativo – Estudio observacional – Punto de vista
Scopus	21	3	2012 – 2014	Q2	Artículo original
Science Direct	6	2	2013 - 2020	Q1	Artículo original
Wiley Online Library	2	0	2011	Q3	N/A
Springer Link	5	2	2015 - 2016	Q1	Artículo original
Taylor & Francis Online	1	0	2019	Q2	N/A
Google Scholar	82	18	2011 - 2021	Q1 - Q3	– Artículo original – Tesis
Total	**183**	**55**			

Anexo 6

Matriz de recolección de información final

Nº	Autores	Edad de la población	Origen	Tratamiento antiparasitario	Fase	Sintomatología	Seguimiento del tratamiento		
							PCR	XN	HC
1	Díaz-Bello et al., 2021	18 - 65 años	Caracas, Venezuela	Benznidazol y Nifurtimox	Crónica	Sintomática	SI		SI
2	Álvarez et al., 2020	28 - 57 años	Argentina	Benznidazol	Crónica	Asintomática y Sintomática	SI		
3	Sulleiro et al., 2020	> 18 años	Barcelona	Benznidazol	Crónica	Sintomática	SI		
4	Vergara et al., 2019	18 - 70 años	Choapa y Limarí, Chile	Nifurtimox	Crónica	Asintomática	SI		
5	Egui et al., 2019	22 - 53 años	Murcia y Granada, España	Benznidazol	Crónica	Asintomática	SI		
6	Muñoz et al., 2013	23 - 50 años	Choapa, Chile	Nifurtimox	Crónica	Asintomática	SI	SI	
7	Jackson et al., 2013	25 - 59 años	Ginebra, Suiza	Nifurtimox	Crónica	Asintomática y Sintomática	SI		
8	Machado-de-Assis et al., 2012	21 - 40 años	Brasil	Benznidazol	Crónica	Sintomática	SI		SI

9	Aguiar et al., 2012	18 - 56 años	Brasil	Benznidazol	Crónica	Asintomática y Sintomática	SI	SI	SI
10	Niborski et al., 2016	25 - 44 años	Argentina	Benznidazol	Crónica	Asintomática	SI		

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR); Hemocultivo (HC); Xenodiagnóstico (XN).

Anexo 7

Lista de verificación de STROBE

Lista de verificación de STROBE		
Sección	**Ítem**	**Comentario**
Título y resumen		– Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual. – Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.
Introducción	Contexto / fundamentos	– Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica.
	Objetivos	– Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis pre especificada.
Métodos	Diseño del estudio	– Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio.
	Contexto	– Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.
	Participantes	– Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento. – Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles. – Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes.

		– Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición. – Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso.
	Variables	– Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictores, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
	Fuentes de datos/medidas	– Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida.
	Sesgos	– Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo.
	Tamaño muestral	– Explique cómo se determinó el tamaño muestral.
	Variables cuantitativas	– Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué.
	Métodos estadísticos	– Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión. – Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones. – Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data). – Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento. – Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles. – Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo. – Describa los análisis de sensibilidad.
Resultados	Participantes	– Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados.

		– Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase. – Considere el uso de un diagrama de flujo.
	Datos descriptivos	– Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión. – Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés. – Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total).
	Datos de las variables de resultado	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo. – Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición. – Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen
	Resultados principales	– Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos. – Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos. – Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante.
	Otros análisis	– Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad).
Discusión	Resultados clave	– Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio.
	Limitaciones	– Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo.

	Interpretación	– Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes.
	Generalidad	– Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa).
Otra información	Financiación	– Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo.

Recuperado de "Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales" de Von, E., Altman, D., Egger, M., Pocock, S., Gotzsche, P., & Vandenbroucke, J., (2008). J Prod Innov Manage, 22 (2), 144–150.