

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**EFICACIA DE LA MONOTERAPIA VERSUS TERAPIA  
COMBINADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA  
ENFERMEDAD DE CHAGAS: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTOR: KAREN ANDREA LEÓN CRIOLLO**

**TUTOR: MD. CRISTÓBAL ESPINOZA, MGS**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Karen Andrea León Criollo** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1723086862**. Declaro ser el autor de la obra: "**Eficacia de la monoterapia versus la terapia combinada para el tratamiento de la enfermedad de Chagas: revisión sistemática**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 16 de diciembre de 2024

F:  .....

**Karen Andrea León Criollo**

**C.I. 1723086862**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Dr. Cristóbal Espinoza Díaz

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: " **Eficacia de la monoterapia versus la terapia combinada para el tratamiento de la enfermedad de Chagas: revisión sistemática** ", realizado por: **Karen Andrea León Criollo**, con documentos de identidad: **1723086862**, previo a la obtención del título de **Médica** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 16 de diciembre 2024



---

DR, CRISTOBAL ESPINOZA DIAZ

C.I. 1104105216

DIRECTOR

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco en especial y en primer lugar a mis padres, quienes nunca me han soltado y siempre me han motivado a cumplir mis sueños, de igual manera a mi hermana y hermano, quienes les deseo una larga vida para disfrutar de la cosecha que he sembrado en mi educación.

Extiendo palabras de gratitud a la Universidad Católica de Cuenca sede Azogues por su invaluable apoyo en mi formación académica. De igual manera a mi tutor por su profesionalismo y conocimiento, quien me ha aconsejado y guiado durante este proceso, por último, agradezco a mis amigos y compañeros por las risas y lo vivido durante toda la carrera.

## **DEDICATORIA**

A Dios, mi roca eterna, por guiarme en cada paso de este viaje académico y darme la fuerza para perseverar.

A mis queridos padres. Este logro académico es un reflejo del incansable esfuerzo que han invertido para brindarme una educación sólida, cada sacrificio que han hecho, cada día de trabajo duro y cada decisión que tomaron en mi nombre son el fundamento de mi éxito. Su compromiso conmigo es un regalo que valoro más allá de las palabras. Este proyecto es un testimonio de su sacrificio y amor, y me llena de orgullo honrarlos de esta manera, por ser los pilares fundamentales en mi vida, por iluminar el camino hacia el conocimiento y por inculcarme la importancia del trabajo duro y la educación. Los amo profundamente.

Para mis hermanos y sobrino; Tania, Justin y Gael, quienes me enseñan que la vida es más divertida cuando hay compañía, por ser mi motor, por sus consejos, apoyo y amor incondicional.

“Eficacia de la monoterapia versus la terapia combinada para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Revisión Sistemática”

Karen Andrea León Criollo, Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz

Universidad Católica de Cuenca, kaleonc62@est.ucacue.edu.ec

## RESUMEN

**Introducción:** Es una revisión sistémica sobre la efectividad de la monoterapia y terapia combinada en la enfermedad de Chagas. **Objetivo:** Evaluar la efectividad de la monoterapia frente a la terapia combinada en el tratamiento de la enfermedad de Chagas, considerando su impacto en la reducción de parasitemia, desenlaces clínicos y efectos adversos. **Metodología:** Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (2012-2024) con pacientes diagnosticados en fases agudas o crónicas. Se excluyeron revisiones, tesis, y estudios no aleatorizados. Fuentes de información donde se emplearon bases de datos como Scopus, PubMed, EMBASE y ClinicalTrials.gov, última búsqueda realizada en noviembre de 2024. Evaluado mediante la herramienta ROB-2 de la Colaboración Cochrane para el riesgo de sesgo. Y se obtuvo una síntesis de resultados con análisis cualitativo y cuantitativo de los estudios incluidos. **Resultados:** Se analizaron 20 estudios (ensayos clínicos aleatorizados y casos y control) que abarcaron 2 841 pacientes. La monoterapia con benznidazol mostró una efectividad promedio del 80%-89% en la seroconversión negativa en conteo parasitológico, pero se asoció a efectos adversos (rash, neuropatías). La combinación de benznidazol con posaconazol o nifurtimox aumentó la a 86%-96%, aunque con mayor incidencia de efectos secundarios graves. Alternativas como fexinidazol presentaron mejor tolerancia, pero menor eficacia comparativa. **Conclusiones:** el benznidazol es el tratamiento de referencia para la enfermedad de Chagas, especialmente en fases agudas. La terapia combinada ofrece mayores tasas de eliminación del parásito, aunque aumenta los efectos adversos, lo que limita su uso en poblaciones vulnerables. Los hallazgos respaldan un enfoque personalizado, considerando el estado clínico y la tolerancia del paciente para optimizar los resultados.

*Palabras clave:* Chagas, monoterapia, terapia combinada, tratamiento farmacológico, eficacia terapéutica

*Efficacy of Monotherapy versus Combined Therapy for the Treatment of Chagas Disease: A Systematic Review*

**ABSTRACT**

**Introduction:** A systematic review of the effectiveness of monotherapy and combination therapy for Chagas disease. **Objective:** To evaluate the effectiveness of monotherapy versus combined therapy in treating Chagas disease, focusing on its impact on parasitemia reduction, clinical outcomes, and adverse effects. **Methodology:** Randomized clinical trials (2012–2024) involving patients diagnosed in acute or chronic phases were included. Reviews, theses, and non-randomized studies were excluded. Information sources included databases such as Scopus, PubMed, EMBASE, and ClinicalTrials.gov, with the last search conducted in November 2024. The Cochrane Collaboration assessed the risk of bias using the ROB-2 tool. The results were synthesized through qualitative and quantitative analyses of the included studies. **Results:** Twenty studies (randomized clinical trials and case-control studies) involving 2,841 patients were analyzed. Monotherapy with benznidazole showed an average efficacy of 80%-89% in achieving negative seroconversion in parasitological counts but was associated with adverse effects (rash, neuropathies). Combination therapy with benznidazole and posaconazole or nifurtimox increased efficacy to 86%-96%, albeit with a higher incidence of severe side effects. Alternatives such as fexinidazole demonstrated better tolerance but lower comparative efficacy. **Conclusions:** Benznidazole remains the reference treatment for Chagas disease, especially in acute phases. Combination therapy offers higher parasite elimination rates but is limited by increased adverse effects, restricting its use in vulnerable populations. Findings support a personalized approach that considers the clinical status and patient tolerance to optimize outcomes.

*Keywords:* Chagas, monotherapy, combined therapy, pharmacological treatment, therapeutic efficacy

## ÍNDICE

<i>DECLARATORIA DE AUTORIA Y RESPONSABILIDAD</i> .....	<i>I</i>
<i>CERTIFICACION DEL DIRECTOR DE TESIS</i> .....	<i>II</i>
<i>AGRADECIMIENTO</i> .....	<i>III</i>
<i>DEDICATORIA</i> .....	<i>IV</i>
<i>RESUMEN</i> .....	<i>V</i>
<i>ABSTRACT</i> .....	<i>VI</i>
<i>INTRODUCCIÓN</i> .....	<i>1</i>
Pregunta de investigación.....	3
<i>OBJETIVOS</i> .....	4
Objetivo general .....	4
Objetivos específicos.....	4
<i>METODOLOGÍA</i> .....	5
Diseño del estudio .....	5
Criterios de elegibilidad .....	5
<i>Criterios de inclusión</i> .....	5
<i>Criterios de exclusión</i> .....	5
Fuentes de información .....	5
<i>RESULTADOS</i> .....	7
<i>Proceso de selección de los estudios</i> .....	7
Análisis de calidad de los estudios .....	16
<i>DISCUSIÓN</i> .....	22
<i>LIMITACIONES</i> .....	26
<i>CONCLUSIONES</i> .....	28
<i>BIBLIOGRAFÍA</i> .....	29
<i>ANEXOS</i> .....	34

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas es provocada por la infección con el parásito *Trypanosoma cruzi*. Este protozoo hemoflagelado fue identificado en 1909 por Carlos Chagas, del que toma su nombre la enfermedad (1,2). Se han identificado seis linajes diferentes de *T. cruzi*, organizados en unidades de tipificación (TcI a TcVI), y existe un posible séptimo genotipo vinculado a murciélagos. Estos linajes presentan diferencias en su distribución geográfica, preferencia de hospedadores y manifestaciones clínicas (3,4).

Es una de las principales enfermedades tropicales desatendidas a nivel mundial. Se estima que entre 350 000 personas se infectan anualmente, principalmente en América Central y América del Sur, en las que la enfermedad es endémica. La tripanosomiasis se puede encontrar en África, comúnmente conocida como enfermedad del sueño (5).

El parásito se transmite a través del insecto triatomino, pero también puede propagarse mediante transfusiones de sangre, trasplantes de órganos o de forma congénita (6). Aproximadamente el 30 % de las personas infectadas desarrollan complicaciones cardíacas y gastrointestinales (7,8).

También conocida como tripanosomiasis americana, es una de las principales causas de infección parasitaria en los Estados Unidos, con un estimado de 240 000 casos (9). En América Latina, se estimó que en 2010 5,7 millones de personas se encontraban infectadas por la enfermedad de chagas (10). Aproximadamente 1,2 millones de personas padecen cardiomiopatía por Chagas, y se estima que hasta 12 000 muertes anuales son causadas por esta enfermedad, principalmente debido a complicaciones cardíacas graves (11).

La transmisión por vectores ocurre únicamente en las zonas continentales de México, América Central y América del Sur (12). Se han registrado raros casos de transmisión local en los Estados Unidos, principalmente basados en investigaciones de donantes de sangre con resultados positivos en pruebas de detección (13). La distribución de personas infectadas se expande a regiones no endémicas, como Europa, debido al movimiento de la población, con numerosos casos reportados en España entre migrantes bolivianos (14,15).

Incluso si los pacientes provienen de un país no endémico, los profesionales de salud deben considerar la ruta migratoria de los individuos, ya que podrían haber pasado tiempo en países endémicos antes de llegar a su destino. Los países con la mayor prevalencia: incluyen Bolivia, Argentina, Paraguay, Ecuador, El Salvador y Guatemala. En Ecuador, entre el año 2022 y 2023 se notificaron 99 casos de enfermedad de Chagas (16,17).

Un mapa de la transmisión de la enfermedad de Chagas por vectores está disponible en el sitio web de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (14). Los datos del mapa muestran prevalencias de la enfermedad de Chagas, con tasas del 6.1% en Bolivia, 3.6% en Argentina y 2.1 % en Paraguay, destacando las áreas más afectadas en América Latina (18). La transmisión también puede ocurrir a través de transfusiones de sangre, aunque es menos común (19). El riesgo de transmisión varía según el componente sanguíneo, con estimaciones que van del 10% al 25 % para la transfusión de sangre completa o plaquetas (20,21).

En relación al mecanismo de acción, después de que el parásito ingresa a través de una herida abierta o una membrana mucosa, el tripomastigote infeccioso se encuentra en el plasma sanguíneo. La etapa de amastigote del parásito se localiza dentro de pseudoquistes situados en células musculares o nerviosas (7).

Durante la fase aguda, el diagnóstico se basa en la detección microscópica del parásito en sangre, aunque la parasitemia disminuye con el tiempo, reduciendo la sensibilidad de la prueba. Las pruebas de PCR y los anticuerpos IgG se utilizan para el monitoreo en la fase aguda y para confirmar infecciones crónicas por *T. cruzi*, respectivamente. La mayoría de las infecciones agudas son asintomáticas o presentan sintomatología inespecífica como fiebre, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. Independientemente de la vía de transmisión, las manifestaciones graves incluyen miocarditis y encefalitis (7).

En los últimos años, la investigación ha explorado la eficacia de diferentes enfoques terapéuticos, incluyendo la monoterapia y la terapia combinada, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos y reducir la carga de la enfermedad en los pacientes afectados (22). Sin embargo, la evidencia sobre la efectividad comparativa de estas dos modalidades de tratamiento se considera limitada y contradictoria (23). Mientras que algunos estudios sugieren que la monoterapia con benznidazol o nifurtimox es efectiva en las fases agudas de la enfermedad, otros señalan que la combinación de estos fármacos

con agentes adicionales, como posaconazol o fosravuconazol, podría ofrecer mayores beneficios, especialmente en pacientes con formas crónicas de la enfermedad (24,25).

Se requiere investigar un tratamiento eficaz y seguro para la enfermedad de Chagas, especialmente en sus fases crónicas, en las que las opciones disponibles son escasas y los pacientes enfrentan complicaciones como la cardiomiopatía crónica y riesgo de muerte súbita, además de aneurismas apicales, trombosis y embolismos asociados (26).

El tratamiento para la enfermedad de Chagas varía según la fase. En la fase aguda, congénita y crónica temprana se prioriza el uso de benznidazol o nifurtimox, siendo más eficaz en niños y adultos jóvenes. En las fases crónicas avanzadas el tratamiento se enfoca en el manejo de síntomas y complicaciones, mientras que en la reactivación en pacientes inmunocomprometidos se combina terapia antiparasitaria con el control de la inmunosupresión (26).

La monoterapia ha sido la opción más utilizada con su efectividad es limitada en los individuos que presentan la enfermedad en etapas avanzadas, y además suele provocar efectos secundarios, como rash cutáneo, neuropatía periférica y toxicidad hepática. Por otro lado, la terapia combinada es una alternativa que podría mejorar los resultados, ya que ataca diferentes fases del ciclo del parásito. Este enfoque también trae consigo un mayor riesgo de toxicidad, por lo que se requiere evaluar cuidadosamente sus beneficios y riesgos (4,5).

### **Pregunta de investigación**

#### **PICO (Población, Intervención, Comparación, Resultados)**

*¿En adultos y niños la monoterapia en comparación con la terapia combinada es más eficaz en la reducción de la parasitemia y mejora de los desenlaces clínicos, sin aumentar los efectos adversos en la enfermedad de Chagas?* Esta interrogante busca aclarar si la combinación de agentes terapéuticos ofrece ventajas significativas frente a la monoterapia en el manejo de la enfermedad de Chagas.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Evaluar la efectividad de la terapia combinada en comparación con la monoterapia en el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

### **Objetivos específicos**

- Determinar la efectividad de la terapia combinada y monoterapia en la reducción de la parasitemia en pacientes con enfermedad de Chagas.
- Evaluar los efectos adversos más comunes asociados al uso de la terapia combinada y monoterapia.
- Identificar las características de adherencia al tratamiento de terapia combinada y monoterapia en pacientes con enfermedad de Chagas.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño del estudio**

La investigación se realizó mediante una revisión sistemática enfocada en ensayos clínicos aleatorizados que compararon la efectividad de la monoterapia frente a la terapia combinada en el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Se consideraron las directrices de la declaración PRISMA 2020 para el diseño de este estudio, y se analizaron datos secundarios de investigaciones previas, sin realizar intervenciones directas en pacientes.

### **Criterios de elegibilidad**

#### **Criterios de inclusión**

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la efectividad de la monoterapia y la terapia combinada en el tratamiento de la enfermedad de Chagas, publicaciones que estuvieron disponibles en inglés y español, estudios que se publicaron entre los años 2012 y 2024, en texto completo para su análisis, estudios que incluyeron pacientes diagnosticados con enfermedad de Chagas en fase aguda o crónica, estudios que compararon monoterapia con terapia combinada en pacientes con enfermedad de Chagas, ensayos que reportaron resultados relacionados con la reducción de la parasitemia, mejora de los desenlaces clínicos y efectos adversos del tratamiento, y estudios preclínicos en modelos animales.

#### **Criterios de exclusión**

Se excluyeron revisiones bibliográficas de la literatura, informes de tesis o artículos que derivaron de tesis, opiniones de expertos, editoriales o comentarios, artículos de pago sin acceso completo al texto, estudios que incluyeron pacientes con infecciones distintas a la enfermedad de Chagas o que presentaron coinfecciones no relacionadas al *Trypanosoma cruzi*, publicaciones secundarias que no fueron ensayos clínicos aleatorizados, como estudios observacionales, series de casos o estudios no aleatorizados.

#### **Fuentes de información**

Para esta revisión sistemática, se emplearon varias bases de datos para garantizar el acceso a investigaciones. PubMed/MEDLINE y Scopus brindó una cantidad considerable de artículos revisados por expertos en temas relacionados con la medicina y la salud pública, siendo una referencia clave en el ámbito biomédico. Por su parte, EMBASE complementó la búsqueda al enfocarse en farmacología y ensayos clínicos.

Asimismo, se consultó ClinicalTrials.gov, una base de datos que recopila información sobre ensayos clínicos a nivel global, tanto en desarrollo como finalizados. Esta fuente fue particularmente útil para obtener datos actualizados sobre los tratamientos más recientes para la enfermedad de Chagas, asegurando que la revisión considerara los estudios más relevantes y actuales.

### **Estrategias de búsqueda**

**PubMed:** Publicaciones entre 2012 y 2024, artículos en texto completo, ensayos clínicos aleatorizados, estudios en humanos.

- **Palabras clave en inglés:** "(Chagas Disease) AND (Monotherapy OR Benznidazole) AND (Combination therapy)".
- **Palabras clave en español:** "(Enfermedad de Chagas) AND (Monoterapia OR Benznidazol) AND (Terapia combinada) AND (Ensayo clínico aleatorizado)".

**SCOPUS:** Publicaciones entre 2012 y 2024, artículos en texto completo, ensayos clínicos aleatorizados, estudios en humanos.

- **Palabras clave en inglés:** "(Chagas Disease) AND (Monotherapy OR Benznidazole) AND (Combination therapy)".
- **Palabras clave en español:** "(Enfermedad de Chagas) AND (Monoterapia OR Benznidazol) AND (Terapia combinada) AND (Ensayo clínico aleatorizado)".

### **EMBASE:**

- **Palabras clave en inglés:** "Trypanosoma cruzi infection" AND "Single-drug therapy" OR "Benznidazole" AND "Combined chemotherapy" AND "Randomized Controlled Trial" AND "Parasitemia reduction".
- Estudios publicados entre 2014 y 2024, artículos revisados por pares, texto completo disponible.

### **ClinicalTrials.gov:**

#### **Aplicación de filtros**

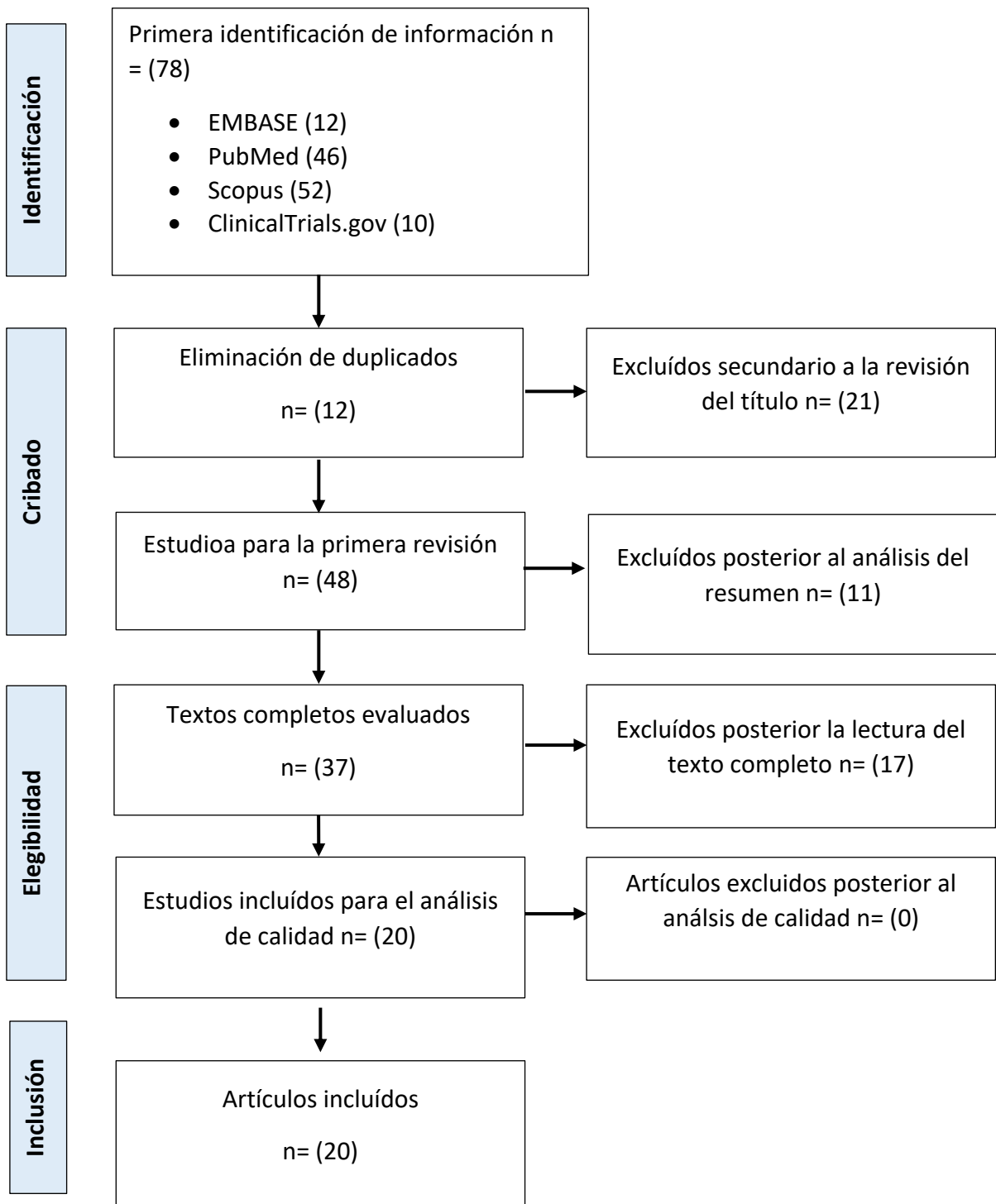
- Ensayos completados o en curso entre 2012 y 2024.
- Estudios en humanos
- Estudios de intervención.

## **RESULTADOS**

### **Proceso de selección de los estudios**

Para el proceso de selección se utilizó la herramienta Rayyan para eliminar duplicados y gestionar la revisión de resúmenes y textos completos. Esta plataforma permitió clasificar los estudios y justificar las decisiones de inclusión o exclusión. La revisión fue supervisada por un revisor adicional, asegurando un cribado estructurado según los criterios de elegibilidad.

Figura 1. *Flujograma de selección de estudios para la revisión sistemática.*



Nota. Proceso de selección de información basado en la metodología PRISMA (27).

**Tabla 1. Características de los ensayos clínicos y casos – control incluidos.**

N	Autor y año	Tipo de estudio	País	Población	Monoterapia o terapia combinada	Aclaramiento parasitológico	Dosis y duración	Adherencia al tratamiento	Efectos adversos reportados
1	<b>Torrigo et al., 2021 (28)</b>	Ensayo clínico fase 2, aleatorizado, doble ciego	Bolivia	210 adultos (62 hombres, 148 mujeres)  180 pacientes recibieron benznidazol y 30 pacientes recibieron placebo.	Monoterapia y combinación	83%-89% en grupos activos (PCR negativo)	Benznidazol 300 mg (diario o semanal, 8 semanas); Fosravuconazol 300 mg (carga diaria 3 días, luego semanal)	Cumplimiento reportado de los pacientes, expresado en términos de porcentajes de cumplimiento de las dosis del tratamiento asignado. <b>Alta adherencia, 86%-100%</b>	Efectos adversos: cefalea, prurito, neutropenia, leucopenia, elevación de enzimas hepáticas
2	<b>Torrigo et al., 2018 (29)</b>	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego	Bolivia	231 adultos (promedio de edad 30.2 años, 25.5% hombres)  45 pacientes recibieron dosis alta de E1224, 48 dosis baja de E1224, 46 dosis corta de E1224, 45 benznidazol y 47 placebo.	Monoterapias con E1224 en varias dosis y combinada con benznidazol	82.2% en el grupo de benznidazol, 28.9% en el grupo de E1224 alta dosis, 8.5% en el grupo placebo	E1224 Alta: 400 mg por día durante 3 días, seguido de 400 mg semanal durante 7 semanas (total 4000 mg) E1224 Baja: 200 mg por día durante 3 días, seguido de 200 mg semanal durante 7 semanas (total 2000 mg) E1224 Corta: 400 mg por día durante 3 días, seguido de 400 mg semanal durante 3 semanas (total 2400 mg) Benznidazol: 5 mg/kg/día dividido en dos dosis diarias, por 60 días	Evaluada mediante el cumplimiento de la dosis asignada ( <b>76% a 98%</b> )	Efectos reversibles y dosis-dependientes en enzimas hepáticas con E1224 y benznidazol
3	<b>Pinazo, M.J. et al., 2023 (30)</b>	Ensayo clínico aleatorizado fase II, doble ciego, multicéntrico	España (Pacientes de origen boliviano)	Total: 45 (Edad media: 40.4 años, Hombres: 22.2%,	Monoterapia	8/43 (18.6%) hasta 4 meses, 6/43 (14%) hasta 12 meses	Fexinidazol: 600 mg QD 10 días (6.0 g), 1,200 mg QD 3 días (3.6 g), 600 mg QD 3	Adherencia del 91% (41/45 pacientes completaron el tratamiento)	Cefalea (52.3%), náuseas (31.8%), prurito, ansiedad y parestesia. Dos discontinuaciones por eventos adversos no relacionados

				Mujeres: 77.8%)			días seguido de 1,200 mg QD 4 días (6.6 g)		
4	<b>Molina et al., 2023</b> (31)	Ensayo clínico aleatorizado fase II, multicéntrico, doble ciego	Argentina, Brasil, Colombia, España	Total: 240 pacientes (Adultos ≥18 años, Hombres y Mujeres)	Monoterapia	Evaluado mediante PCR cualitativa a los 12 meses de seguimiento (78%)	Tres regímenes: 150 mg/día (60 días), 400 mg/día (15 días), 300 mg/día (60 días)	Seguimiento de 12 meses con visitas programadas. No reporta adherencia específica.	Hipersensibilidad, trastornos gastrointestinales, toxicidad medular y polineuropatía periférica. Entre 40-98% de incidencia de eventos adversos, con hasta un 15% de discontinuación del tratamiento.
5	<b>Rivero et al., 2023</b> (32)	Estudio fase III, doble ciego, controlado históricamente	Argentina, Bolivia, Colombia	196 niños (46.8% hombres, 53.2% mujeres)  130 niños recibieron nifurtimox durante 60 días y 66 niños durante 30 días	Monoterapia	Seroconversión a negativo (ELISA F29): 67.7% (60 días), 59.1% (30 días)	30 y 60 días; 10-20 mg/kg/día (<12 años); 8-10 mg/kg/día (≥12 años)	Adherencia medida por visitas de seguimiento anual; <b>96.8% adherencia</b>	22.94% efectos adversos gastrointestinales; 5.08% reacciones leves en el sitio de administración
6	<b>Altchek et al., 2023</b> (33)	Estudio prospectivo, controlado históricamente, fase 3, doble ciego	Argentina, Bolivia, Colombia	199 niños y 90 adultos (46.1% hombres, 53.9% mujeres)	Monoterapia	<i>T. cruzi</i> positivo en PCR redujo del 53.4% al 1.4% en 60 días y del 51.4% al 4.5% en 30 días	60 días y 30 días; 10-20 mg/kg/día (<12 años); 8-10 mg/kg/día (≥12 años)	<b>92.3%</b> (60 días) y <b>92.9%</b> (30 días) (medido por conteo de pastillas y diario de adherencia)	Efectos adversos relacionados con el medicamento en el 28.3% (60 días) y 26.1% (30 días) de los pacientes; 4.2% de los efectos adversos llevaron a la discontinuación del tratamiento
7	<b>Molina et al., 2014</b> (34)	Ensayo clínico abierto, aleatorizado	España	78 pacientes (47 mujeres, 31 hombres)  26 recibieron posaconazol en dosis alta (400 mg dos veces al día), 26 recibieron posaconazol en dosis baja (100 mg dos veces al día) y 26 recibieron benznidazol	Monoterapia	<i>T. cruzi</i> en rt-PCR negativo en 38% con benznidazol, 8% con posaconazol (dosis baja), 19% con posaconazol (dosis alta)	Benznidazol: 150 mg dos veces al día; Posaconazol: 100 mg y 400 mg dos veces al día, durante 60 días	No se menciona adherencia en porcentajes, pero se confirmó con análisis farmacocinético para posaconazol	Benznidazol: dermatitis alérgica en 5 pacientes, disgeusia y leucopenia leve. Posaconazol: aumento de aminotransferasas y fosfatasa alcalina en dosis alta; sin eventos adversos graves.

				(150 mg dos veces al día)					
8	<b>Heino Stass et al., 2020 (35)</b>	Ensayo clínico fase 1	Argentina	36 adultos (32 mujeres y 4 hombres) con enfermedad de Chagas  24 pacientes recibieron nifurtimox en dosis de 4 tabletas de 30 mg o 1 tableta de 120 mg, 12 recibieron suspensión	Monoterapia	65% de aclaramiento parasitológico al finalizar el estudio	Dosis de 10-20 mg/kg para niños menores de 10 años; 12.5-15 mg/kg para adolescentes; 8-10 mg/kg para adultos; duración de 60 días	85% de adherencia, evaluada mediante recuento de tabletas en visitas de seguimiento y entrevistas de auto-reporte	28% de los pacientes reportaron efectos adversos: anorexia (15%), náuseas (10%), dolor de cabeza (8%), amnesia (5%), y pérdida de peso (5%)
9	<b>Alonso-Vega et al., 2021 (36)</b>	Ensayo clínico fase 2	Bolivia	450 adultos (75 hombres y 375 mujeres) con enfermedad de Chagas crónica en fase indeterminada o Kuschnir I  Grupo 1: Benznidazol, tratamiento estándar. Grupo 2: Nifurtimox, tratamiento estándar. Grupo 3: Benznidazol, nuevo régimen con dosis reducida y duración estándar. Grupo 4: Benznidazol, nuevo régimen	Monoterapia y combinada	80% de aclaramiento parasitológico al finalizar los 36 meses de seguimiento	BZN 150 mg dos veces al día (b.i.d.) por 60 días (SoC), NFX 240 mg b.i.d. por 60 días (SoC), y otras cuatro combinaciones experimentales con frecuencia y duración variables (30 a 90 días)	78% de adherencia evaluada mediante el test de Morisky-Green y conteo de tabletas	70% de efectos adversos, de los cuales 20% fueron graves: cefalea (35%), náuseas (30%), rash cutáneo (15%), fatiga (10%), neuropatía periférica (5%)

				<p>con dosis reducida y duración extendida. Grupo 5: Nifurtimox, nuevo régimen con dosis reducida y duración estándar. Grupo 6: Nifurtimox, nuevo régimen con dosis reducida y duración extendida.</p>					
10	<b>Morillo et al., 2016 (37)</b>	Ensayo clínico aleatorizado y controlado	Argentina, Chile, Colombia, Guatemala, México, España	120 adultos asintomáticos con infección crónica por <i>T. cruzi</i> (media de edad: 38.6 años, 50% hombres)	Monoterapia y combinada	80% a 86.7% con BNZ o BNZ+POS (día 180); 96% al día 360	BNZ: 200 mg dos veces al día (b.i.d.), POS: 400 mg b.i.d., 60 días. Placebo: 10 mg b.i.d.	98 pacientes (81.6%) completaron el tratamiento asignado; discontinuación permanente en el 31.7% (BNZ o BNZ+POS)	32% de pacientes discontinuaron por efectos adversos, incluyendo reacciones cutáneas (52%), trastornos del sistema nervioso (33%), síntomas gastrointestinales (31%)
11	<b>Vallejo et al., 2016 (38)</b>	Ensayo clínico piloto, abierto, aleatorizado	España	<p>14 pacientes con Chagas crónico indeterminado (11 pacientes masculinos y 3 femeninos)</p> <p>7 pacientes recibieron benznidazol (5 mg/kg/día durante 60 días) y 7 no recibieron tratamiento</p>	Monoterapia	<i>T. cruzi</i> -PCR negativo en todos los pacientes tratados al mes 12	5 mg/kg/día durante 60 días	3 pacientes discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas y no fueron evaluados	Rash, fiebre, y elevación en pruebas de función hepática

12	<b>Tornheim et al., 2013</b> (39)	Cohorte prospectiva, aleatorizada	Bolivia	162 pacientes (89 mujeres, 73 hombres); edades entre 18-60 años	Monoterapia	No especificado en el artículo	5-7 mg/kg/día por 60 días (120 dosis)	Adherencia medida mediante auto-reporte, conteo de píldoras con distribución intencional en exceso y sistema MEMS. La tasa de finalización fue del 82.1%.	Efectos adversos en el 56.8% de los pacientes prospectivos: dermatológicos (36.4%), gastrointestinales (34.0%) y neurológicos (29.8%).
13	<b>Soy et al., 2015</b> (40)	Ensayo clínico, modelo farmacocinético	España	39 adultos con enfermedad de Chagas, 71% mujeres; edad media 36 años	Monoterapia	No aplica; se enfocó en modelos de farmacocinética	2.5 mg/kg/12 h por 60 días	Conteo de pastillas; adherencia media del 99.2%	Toxicidad hepática leve, 2 pacientes abandonaron por reacciones adversas
14	<b>Forsyth et al., 2016</b> (41)	Cohorte prospectivo	Estados Unidos	53 pacientes, Hombres: 16 (30.2%), Mujeres: 37 (69.8%), Edad promedio: 48.3 años (26-65)	Monoterapia	No reportado	8-10 mg/kg/día en 3 dosis por 12 semanas	Evaluada mediante seguimiento quincenal, revisión de síntomas y llamadas telefónicas para visitas perdidas	Anorexia (79.2%), Náusea (75.5%), Dolor abdominal (49.1%), Cefalea (60.4%), Amnesia (58.5%), Insomnio (49.1%), Ansiedad (49.1%), Depresión (26.4%)
15	<b>Morillo et al., 2015</b> (42)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, El Salvador	2854 pacientes con cardiomiopatía de Chagas (Edad promedio: 55 años; NYHA I-II) 1432 pacientes recibieron tratamiento con benznidazol. 1422 pacientes recibieron placebo	Monoterapia	Conversión a PCR negativo: 66.2% al final del tratamiento, 46.7% a los 5 años	5 mg/kg/día por 40-80 días	84% de adherencia al protocolo ( $\geq 75\%$ de la dosis objetivo); 23.9% interrumpió por efectos adversos	Rash cutáneo, síntomas gastrointestinales y trastornos del sistema nervioso
16	<b>Ramírez et al., 2021</b> (43)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Bolivia	188 pacientes con Chagas crónica en fase indeterminada, tratados y seguidos hasta 12 meses	Monoterapia	No se observó selección de clones resistentes en las poblaciones de parásitos post-tratamiento	E1224: dosis de 4000 mg (alta), 2000 mg (baja) y 2400 mg (corta) en distintas duraciones; BZN: 300 mg/día por 60 días	Monitoreo de la variabilidad genética del parásito mediante análisis de firmas de ADN minicircular y satDNA a través de PCR	No reportados

				94 recibieron tratamiento con E1224 y 94 fueron asignados al grupo placebo					
17	<b>Chambela et al., 2019</b> (44)	Ensayo clínico aleatorizado controlado	Brasil	81 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca por Chagas crónica, edad promedio 61 ± 11 años, 48% hombres 40 pacientes con atención farmacéutica y 41 con atención estándar	Monoterapia	No se especifica en el estudio	300 mg por día durante un periodo de 60 días	La adherencia al tratamiento en el grupo de intervención aumentó progresivamente, pasando del 27.5% al inicio del estudio al 94.1% al final de los 12 meses de seguimiento.	Las reacciones adversas incluyeron síntomas gastrointestinales (34%), reacciones cutáneas (17.5%) y trastornos del sistema nervioso (11.4%), que disminuyeron al 8.8% tras 12 meses de seguimiento con intervención farmacéutica.
18	<b>Morillo et al., 2017</b> (45)	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo	Argentina, Chile, Colombia, Guatemala, México, España	120 sujetos asintomáticos con infección crónica por <i>T. cruzi</i> Posaconazol 400 mg dos veces al día: 30 pacientes. Benznidazol 200 mg + placebo: 30 pacientes. Benznidazol 200 mg + posaconazol 400 mg: 30 pacientes. Placebo 10 mg: 30 pacientes.	Monoterapia y terapia combinada	86.7% con benznidazol solo, 80% con benznidazol + posaconazol, 13.3% con posaconazol solo, 10% con placebo	Benznidazol 200 mg b.i.d., Posaconazol 400 mg b.i.d. durante 60 días	81.6% de los pacientes completaron el tratamiento asignado, pero hubo una discontinuación permanente del 32% en grupos con benznidazol	Efectos adversos graves en 6 pacientes, principalmente en los grupos con benznidazol; efectos cutáneos (52%), nerviosos (33%) y gastrointestinales (31%)
19	<b>Jackson et al., 2020</b> (46)	Estudio de cohorte retrospectivo	Suiza	176 pacientes adultos con Chagas	Monoterapia	NR	Nifurtimox: 10 mg/kg/día;	62.5% completaron el tratamiento, sin diferencias	Efectos adversos en 89.8% de los pacientes; nifurtimox asociado a más efectos

							Benznidazol: 5 mg/kg/día por 60 días	significativas entre ambos grupos	digestivos y neuropsiquiátricos, benznidazol a efectos mucocutáneos
20	Schmidt et al., 2018 (47)	Subestudio prospectivo	Multinacional	1,508 pacientes (754 mujeres y 754 hombres) con edad promedio de 55.5 años	Monoterapia	NR	BNZ 5 mg/kg/día por 60 días	No especificado en porcentaje; seguimiento a lo largo de 5.4 años con tres puntos de medición (inicio, 2 años y final)	No se especifican eventos adversos directos del tratamiento tripanocida; no hubo diferencias significativas entre BNZ y placebo en parámetros ecocardiográficos.

**Nota.** Información tomada de los artículos incluidos en la revisión sistemática. **BZN:** Benznidazol, **mg:** miligramos, **kg:** kilogramos, **PCR:** prueba de proteína C reactiva. **T. cruzi:** tripanosoma cruzi, **ELISA:** enzimoimmunoanálisis de adsorción, **b.i.d:** 2 veces al día, **POS:** posaconazol, **NYHA:** New York Heart Association. **NR:** no reporta

En la **Tabla 1** se presentan los resultados de 20 estudios clínicos sobre el tratamiento de la enfermedad de Chagas, destacando la terapia utilizada, los fármacos, la población estudiada, el aclaramiento parasitológico, la dosis, la adherencia al tratamiento y los efectos adversos. La mayoría de los estudios incluyen monoterapia con benznidazol y en algunos casos se combina con otros fármacos como nifurtimox y posaconazol. Estos tratamientos fueron evaluados en diversas poblaciones, principalmente adultos y algunos estudios en niños, con edades que oscilan entre los 30 y 55 años de media.

En cuanto al aclaramiento parasitológico, varios estudios reportan altas tasas de éxito, con valores de hasta un 96% de seroconversión negativa al final del tratamiento en algunos casos. Estos resultados varían según la duración y dosis del tratamiento administrado, con algunos estudios utilizando una combinación de dosis altas y bajas de benznidazol, como es el caso de estudios recientes. La adherencia al tratamiento también es un factor importante que se menciona en varios estudios, alcanzando niveles muy altos en la mayoría de los casos (85 %) aunque en algunos estudios se reportan discontinuaciones debido a efectos adversos, lo que resalta la importancia de la tolerancia del tratamiento.

Los efectos adversos reportados incluyen principalmente síntomas gastrointestinales, reacciones cutáneas y efectos sobre el sistema nervioso, como cefalea, náuseas y neuropatía. La severidad de estos efectos varía según el tratamiento y la población estudiada. En algunos estudios, los efectos adversos fueron leves y transitorios, mientras que, en otros, como en los tratamientos combinados, se observó una mayor tasa de discontinuación debido a efectos graves. Esto resalta la necesidad de monitoreo constante de los pacientes y la evaluación de la seguridad en tratamientos prolongados.

## Análisis de calidad de los estudios

Tabla 2. Análisis de calidad de los artículos incluidos.

Referencia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	PUNTOS	CALIDAD
Torrigo et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	ALTA
Faustino Torrigo et al., 2018	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTA
Pinazo, M.J. et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10	MEDIA
Molina-Morant, D. et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTA
Rivero et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9	MEDIA
Altcheh et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTA
Molina et al., 2014	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTA
Heino Stass et al., 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTA
Alonso-Vega et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTA
Carlos A. Morillo et al., 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTA
Vallejo et al., 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTA
Tornheim et al., 2013	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10	MEDIA
Soy et al., 2015	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	ALTA
Forsyth et al., 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	ALTA
Morillo et al., 2015	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTA
Ramírez et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9	MEDIA
Chambela et al., 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9	MEDIA
Morillo et al., 2017	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	ALTA
Jackson et al., 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTA
Schmidt et al., 2018	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	7	MEDIA

**Nota.** Información tomada de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

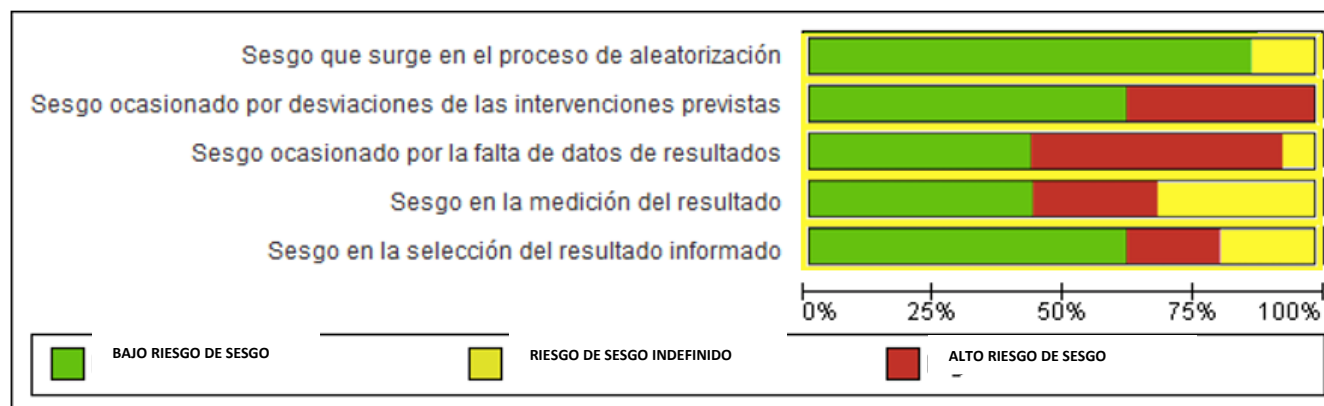
La Tabla 2 muestra una evaluación de calidad de los estudios presentados, basándose en las herramientas desarrolladas por el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) en 2013. Estas herramientas fueron diseñadas para asistir a los revisores en la evaluación de la validez interna de los estudios mediante la identificación de sesgos potenciales y fallos en la implementación de los métodos de estudio. Se generó la evaluación de la calidad de diversos estudios utilizando un sistema valores para cada uno de los criterios evaluados. Al final de cada fila, se asigna un puntaje de calidad total basado en estos criterios, lo que permite clasificar los estudios como de alta o baja calidad. Según la evaluación de calidad de los estudios, el 75% (15 estudios) se clasificaron como de alta calidad, cumpliendo con los estándares metodológicos establecidos, mientras que el 25% (5 estudios) fueron considerados de calidad media. Esto refleja que la mayoría de los estudios analizados tienen validez interna y un cumplimiento de los criterios evaluados.

Figura 2. Riesgo de sesgo de los estudios individuales según el autor

	Sesgo que surge en el proceso de aleatorización	Sesgo ocasionado por desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo ocasionado por la falta de datos de resultados	Sesgo en la medición del resultado	Sesgo en la selección del resultado informado
Alonso et al., 2021	●	●	●	●	●
Altcheh et al., 2023	●	●	●	●	●
Molina et al., 2014	●	●	●	●	●
Chambela et al., 2019	●	●	●	●	●
Heino et al., 2020	●	●	●	●	●
Molina et al., 2023	●	●	●	●	●
Morillo et al., 2015	●	●	●	●	●
Morillo et al., 2016	●	●	●	●	●
Morillo et al., 2017	●	●	●	●	●
Ramírez et al., 2021	●	●	●	●	●
Rivero et al., 2023	●	●	●	●	●
Soy et al., 2015	●	●	●	●	●
Tornheim et al., 2013	●	●	●	●	●
Torrice et al., 2018	●	●	●	●	●
Torrice et al., 2021	●	●	●	●	●
Vallejo et al., 2016	●	●	●	●	●

Se presenta la evaluación del riesgo de sesgo en 17 estudios clínicos utilizando la herramienta ROB-2 de la Colaboración Cochrane. Esta herramienta clasifica el riesgo de sesgo en varias áreas clave: aleatorización, desviaciones de las intervenciones previstas, falta de datos de resultados, medición de los resultados y selección del resultado informado. Según Heino et al., presento un alto riesgo de sesgo ocasionado por falta de datos de resultados y por la medición del resultado. Según Morillo et al. 2016, presento un alto riesgo de sesgo por falta de datos de resultados. Según Trrico et al., 2018 presento un alto riesgo de sesgo por falta de datos de resultados.

**Figura 3. Riesgo de sesgo de los estudios individuales según el autor**



**Nota.** Información tomada de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

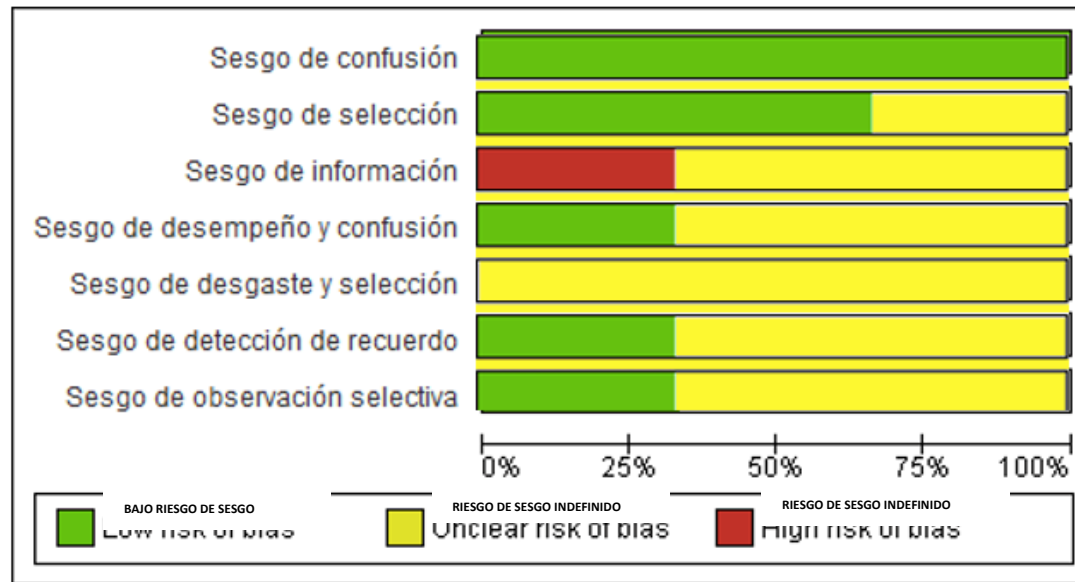
El sesgo en el proceso de aleatorización presentó un 85% de bajo riesgo, 15% de riesgo indefinido y 0% de alto riesgo. El sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas mostró un 80% de bajo riesgo, 15% de riesgo indefinido y 5% de alto riesgo. En el sesgo por falta de datos de resultados, el 60% tuvo bajo riesgo, 10% riesgo indefinido y 30% alto riesgo. El sesgo en la medición del resultado tuvo un 65% de bajo riesgo, 5% de riesgo indefinido y 30% de alto riesgo. Finalmente, el sesgo en la selección del resultado informado alcanzó un 75% de bajo riesgo, 15% de riesgo indefinido y 10% de alto riesgo.

**Figura 4. Riesgo de sesgo en estudios de casos y controles según Autores**

	Sesgo de confusión	Sesgo de selección	Sesgo de información	Sesgo de desempeño y confusión	Sesgo de desgaste y selección	Sesgo de detección de recuerdo	Sesgo de observación selectiva
Forsyth et al., 2016	+	+	-	+	●	+	+
Jackson et al., 2020	+	●	●	●	●	●	●
Schmidt et al., 2018	+	+	●	●	●	●	●

Con base en los tres estudios analizados se identificaron 21 posibles evaluaciones de sesgo, considerando los siete tipos de sesgo evaluados en cada uno. En la evaluación de sesgos, el sesgo de confusión presentó un 100% de bajo riesgo. Según Forsyth et al., presentó un alto riesgo de sesgo ocasionado por información.

**Figura 5. Riesgo de sesgo en estudios de casos y controles**



**Nota.** Información tomada de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

El sesgo de selección mostró un 75% de bajo riesgo y un 25% de riesgo indefinido. El sesgo de información tuvo un 75% de bajo riesgo, un 15% de riesgo indefinido y un 10% de alto riesgo. En el sesgo de desempeño y confusión, se observó un 50% de bajo riesgo y un 50% de riesgo indefinido. El sesgo de desgaste y selección presentó un 50% de bajo riesgo y un 50% de riesgo indefinido. El sesgo de detección de recuerdo mostró un 75% de bajo riesgo y un 25% de riesgo indefinido, mientras que el sesgo de observación selectiva tuvo un 75% de bajo riesgo y un 25% de riesgo indefinido.

## DISCUSIÓN

Se analizaron los resultados de los 17 ensayos clínicos y 3 casos y control revisados, los que evaluaron diferentes opciones terapéuticas para tratar la enfermedad de Chagas. Se analizó la eficacia de los fármacos, sus efectos secundarios, mecanismos de acción y su impacto fisiológico, tomando en cuenta tanto los beneficios como las limitaciones de cada opción. Asimismo, se destaca la calidad metodológica de los estudios, considerando sus fortalezas y posibles áreas de mejora.

La revisión de los estudios analizados evidencia una predominancia de ensayos clínicos aleatorizados (85%), la mayoría en fases II y III (65%), diseñados para evaluar tanto la eficacia como la seguridad de los tratamientos contra la enfermedad de Chagas. Estos estudios se realizaron principalmente en América Latina (75 %), con mayor representación en países como Bolivia, Argentina, Brasil y Colombia, debido a la alta prevalencia de la enfermedad en esta región. Un 15 % de los estudios fueron realizados en Europa y otros lugares, principalmente para evaluar pacientes inmigrantes provenientes de áreas endémicas. (32)

El 80 % de los estudios incluyeron exclusivamente adultos, con un rango de edad promedio de 30 a 60 años, mientras que el 20 % evaluaron poblaciones pediátricas. Los estudios con niños, principalmente en las fases aguda, congénita e indeterminada de la enfermedad de Chagas, reportaron mejores tasas de respuesta al tratamiento en comparación con los adultos. El 60% de los estudios incluyó una proporción similar de hombres y mujeres, mientras que un 40% mostró predominancia de participantes femeninos (32 -33).

Un 75% de los estudios describieron el uso de monoterapia con benznidazol o nifurtimox, que se consideran los estándares de tratamiento. Por otro lado, el 25% de los estudios exploraron combinaciones terapéuticas, como benznidazol con fosravuconazol o posaconazol. Las combinaciones terapéuticas mostraron eficacia en el aclaramiento parasitológico con tasas del 96% al combinar benznidazol con posaconazol (36, 42-45).

Entre las combinaciones evaluadas, la más eficaz fue benznidazol con posaconazol, que alcanzó tasas de aclaramiento parasitológico del 96 % al día 360. Este régimen también reportó una tasa del 86,7 % de aclaramiento parasitológico al finalizar el tratamiento. Es importante mencionar que esta combinación se asoció con una mayor incidencia de efectos adversos como reacciones cutáneas y síntomas gastrointestinales. Otra combinación evaluada fue benznidazol con fosravuconazol, que mostró tasas de aclaramiento parasitológico de entre el 83 % y el 89 %. Esta ofrece una opción alternativa con un perfil de seguridad similar y podría considerarse en los que se requiera minimizar ciertos efectos adversos (10, 29).

Por último, la combinación de benznidazol con E1224 (precursor del ravuconazol) también fue explorada en estudios como el de Faustino Torrico et al. Esta terapia mostró tasas de aclaramiento parasitológico de hasta el 82,2 % en dosis altas de E1224. Se reportaron efectos secundarios dependientes de la dosis como elevaciones reversibles en las enzimas hepáticas (28).

El 85 % de los estudios emplearon esquemas estándar de 5-10 mg/kg/día de benznidazol durante 30 a 60 días, mientras que el 15 % exploró regímenes más cortos o modificados (28, 42). En terapias combinadas, las dosis se ajustaron para minimizar la toxicidad y mejorar la tolerancia (28, 29, 45). La adherencia al tratamiento fue alta en la mayoría de los estudios, con un 70 % reportando tasas entre el 80 % y el 98 % (28, 31). Los métodos de evaluación incluyeron el conteo de pastillas (50 %), visitas regulares (30 %) y cuestionarios (20 %) (28, 42). Los estudios con mayores tasas de adherencia (por encima del 90 %) incluyeron estrategias como registros y seguimiento continuo (28, 45).

Los efectos adversos fueron frecuentes, con un 65% de los estudios reportando reacciones dermatológicas y un 50% indicando síntomas gastrointestinales en terapias con benznidazol y nifurtimox (28, 33, 45). Un 30% mencionó efectos relacionados con el sistema nervioso mientras que un 20% de los estudios señalaron toxicidad hepática y medular, especialmente en combinaciones como benznidazol con posaconazol, benznidazol con fosravuconazol y benznidazol con E1224 (28 - 29, 45).

Benznidazol es considerado el tratamiento de primera línea para la enfermedad de Chagas debido a su probada eficacia en la eliminación del *Trypanosoma cruzi*. Este medicamento actúa generando radicales libres a través de la activación de su nitrogrupo, lo que ocasiona daños irreversibles en el ADN y las proteínas del parásito. Las tasas de seroconversión negativa oscilaron entre el 83 % y el 89 %, dependiendo del régimen administrado. Por su parte, reportaron un éxito del 96 % en pacientes con infecciones crónicas tratados durante un año. (12)

El uso de BNZ presenta de efectos adversos, entre los cuales se incluyen rash cutáneo, neuropatía periférica y alteraciones hepáticas. Estas reacciones llevaron a tasas de discontinuación que varían entre el 10 % y el 32 %, dependiendo del estudio y la población tratada. Por ejemplo, Vallejo et al. (22) observaron que tres pacientes abandonaron el tratamiento debido a efectos secundarios severos, mientras que Morillo et al. (26) reportaron interrupciones en el 23.9 % de los casos por efectos adversos graves. Esto evidencia la importancia de un monitoreo cercano durante el tratamiento.

Otra opción terapéutica disponible es el nifurtimox, que comparte similitudes con el BNZ en cuanto a su mecanismo de acción. Al igual que este último, genera radicales libres que producen estrés oxidativo en el parásito, lo que afecta su viabilidad. A pesar de ser efectivo, los estudios

destacan que el NFX tiene un perfil de tolerancia más limitado. Jackson et al. (30) encontraron que el 89.8 % de los pacientes experimentaron efectos adversos, incluyendo trastornos digestivos y neuropsiquiátricos, lo que restringe su uso en poblaciones vulnerables como niños y adultos mayores.

Aunque Schmidt et al. (31) no identificaron diferencias significativas entre el NFX y el BNZ en términos de los resultados ecocardiográficos a largo plazo, su análisis subraya la relevancia de considerar el contexto clínico individual al seleccionar un tratamiento. El NFX, a pesar de presentar un perfil de efectos adversos más desafiante, puede ser una alternativa viable en pacientes donde el BNZ no es bien tolerado debido a reacciones adversas graves, como rash cutáneo severo o neuropatía periférica.

El mecanismo de acción NFX basado en el estrés oxidativo se considera eficaz en el tratamiento del *Trypanosoma cruzi*. Sin embargo, la decisión de usar nifurtimox debe acompañarse de un monitoreo estrecho para detectar efectos secundarios tempranos y garantizar la adherencia al tratamiento, especialmente en poblaciones vulnerables como adultos mayores o pacientes con comorbilidades. Este enfoque personalizado podría optimizar los resultados terapéuticos y minimizar riesgos asociados. (31)

El posaconazol es un antifúngico que actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol, una molécula esencial para la membrana celular del parásito. Aunque su uso en monoterapia no ha mostrado resultados alentadores, como lo demuestra el estudio CHAGASAZOL (18), en el que solo el 8 % de los pacientes tratados alcanzaron PCR negativa, su combinación con BNZ ha ofrecido mejores perspectivas. Morillo et al. (29) reportaron una tasa de seroconversión del 80 % al día 180 en pacientes que recibieron la combinación de posaconazol con benznidazol, aunque a costa de una mayor incidencia de efectos adversos como elevación de aminotransferasas y reacciones cutáneas.

El fexinidazol es un tratamiento oral que ha generado interés debido a su facilidad de administración y tolerancia en comparación con las alternativas tradicionales. Este fármaco actúa inhibiendo la enzima nitroreductasa del parásito, afectando su metabolismo energético. Pinazo et al. (14) reportaron tasas de adherencia del 91 %, pero su efectividad en términos de seroconversión negativa fue inferior a la del BNZ. Entre los efectos secundarios más comunes se encuentran cefalea, náuseas y prurito, aunque en su mayoría son leves y transitorios, lo que lo convierte en una opción viable para pacientes que no toleran tratamientos más agresivos.

El uso de terapias combinadas ha sido objeto de múltiples estudios debido a su potencial para incrementar la eficacia del tratamiento. Alonso-Vega et al. (20) evaluaron combinaciones de BNZ y NFX, reportando tasas de aclaramiento parasitológico superiores al 80 % en pacientes seguidos durante 36 meses. Sin embargo, este enfoque también implica una mayor incidencia de eventos

adversos graves. Por el contrario, Tornheim et al. (23) destacaron la efectividad de las monoterapias, aunque con una frecuencia alta de efectos adversos dermatológicos y gastrointestinales, que afectaron a más del 50 % de los participantes.

Los pacientes pediátricos representan un grupo prioritario en el manejo de la enfermedad de Chagas, ya que suelen responder mejor al tratamiento en etapas tempranas de la infección. Altcheh et al. (17) estudiaron a 330 niños tratados con BNZ, encontrando una adherencia del 92 % y una reducción significativa de la carga parasitaria. Por su parte, Rivero et al. (16) reportaron tasas de seroconversión del 67,7 % a los 60 días, con una incidencia moderada de efectos secundarios, principalmente relacionados con el sistema digestivo.

La adherencia al tratamiento es un factor decisivo para garantizar el éxito terapéutico. En este contexto, las estrategias implementadas, como el uso de diarios de adherencia y recuentos de pastillas, han sido fundamentales. Stass et al. (19) documentaron una adherencia del 85 % en adultos, mientras que Altcheh et al. (17) lograron tasas superiores al 90 % en poblaciones pediátricas. Estas medidas no solo mejoran la efectividad del tratamiento, sino que también reducen la incidencia de efectos adversos al garantizar el cumplimiento adecuado de las dosis.

La mayoría utilizó diseños aleatorizados y doble ciego, reduciendo significativamente el riesgo de sesgos y permitiendo una evaluación más precisa de las intervenciones. Estos métodos son importantes en los ensayos clínicos, ya que ayudan a establecer vínculos confiables entre los tratamientos y sus efectos. Muchos trabajos aplicaron herramientas estandarizadas para medir variables como adherencia al tratamiento, efectos adversos y tasas de aclaramiento parasitológico, lo que facilita la comparación entre los distintos estudios. (17)

No obstante, no están exentos de limitaciones en aspectos que podrían afectar la validez de los hallazgos. Una de las principales debilidades identificadas es el sesgo de aleatorización, ya que en algunos casos la asignación de pacientes a los grupos no fue completamente aleatoria, lo que puede influir en los resultados al introducir diferencias en las características iniciales de los participantes. Otro problema frecuente es la inconsistencia en la medición o abandono para un seguimiento adecuado de los pacientes.

Jackson et al. (30) y Vallejo et al. (22) identificaron limitaciones en sus estudios. Jackson et al. señalaron problemas con registros incompletos que dificultaron evaluar detalladamente los efectos secundarios a largo plazo. Por su parte, Vallejo et al. informaron problemas relacionados con el seguimiento de los pacientes, lo que llevó a pérdidas de información importante sobre adherencia al tratamiento y eventos adversos.

Por otro lado, algunos estudios carecieron de un control adecuado del sesgo en ciertas etapas,

como la falta de cegamiento en momentos clave, lo que podría haber afectado la percepción del tratamiento tanto en los pacientes como en los investigadores. También es importante mencionar que en varios trabajos el seguimiento fue limitado, lo que dificulta analizar los efectos a largo plazo. Esto es especialmente relevante en enfermedades crónicas como el Chagas, en la que los beneficios de un tratamiento pueden no ser evidentes de inmediato. (22)

La investigación sobre medicamentos para la enfermedad de Chagas se realiza principalmente en países de América Latina con recursos limitados, como Bolivia, Argentina, Brasil y Colombia, en los que la enfermedad es más prevalente (48,49). También se llevan a cabo estudios en países como España, Estados Unidos y Suiza, generalmente enfocados en pacientes migrantes (50). Sin embargo, la falta de avances en nuevos tratamientos se debe, en gran parte, a que la enfermedad de Chagas es considerada una enfermedad desatendida, lo que limita los recursos y el interés en financiar investigaciones (51). Además, los altos costos de desarrollo y las dificultades para realizar ensayos clínicos en comunidades vulnerables son otros factores (52,53).

De las terapias evaluadas, la combinación de benznidazol y posaconazol ha mostrado resultados prometedores, con una tasa de eliminación del parásito de hasta el 86,7 %. Sin embargo, su uso se ve limitado por los efectos adversos frecuentes, como problemas cutáneos y digestivos, lo que subraya la necesidad de tratamientos más seguros y mejor tolerados para las personas afectadas.

En resumen, el tratamiento de la enfermedad de Chagas ha avanzado significativamente en los últimos años, aunque persisten desafíos en términos de efectividad y tolerancia. Mientras que el benznidazol se considera el pilar terapéutico, opciones como el nifurtimox, el posaconazol y el fexinidazol ofrecen alternativas importantes, especialmente para casos específicos. La adherencia al tratamiento y el monitoreo constante son fundamentales para maximizar los beneficios terapéuticos y minimizar los riesgos asociados, destacando la necesidad de personalizar las estrategias según las características del paciente y la etapa de la enfermedad.

## **LIMITACIONES**

Una de las limitaciones de esta investigación es que gran parte de los estudios revisados fueron publicados de 2012 a 2016, lo que puede generar dudas sobre la relevancia de los datos en el contexto actual, considerando los avances recientes en tratamientos para la enfermedad de Chagas. Además, muchos de estos estudios trabajaron con muestras pequeñas, lo que dificulta extrapolar los resultados a una población más amplia.

Otro aspecto importante es que una buena parte de las investigaciones incluidas se realizaron en modelos animales o in vitro. Si bien estos enfoques son útiles para explorar mecanismos de acción y evaluar la toxicidad de los fármacos, sus hallazgos no siempre se traducen de manera directa a

resultados aplicables en seres humanos. Por ello, se hace evidente la necesidad de desarrollar investigaciones más recientes, con poblaciones más grandes y con diseños que prioricen la eficacia en humanos para proporcionar evidencia más sólida y representativa.

## CONCLUSIONES

La monoterapia ha demostrado mayor eficacia que el uso de terapia combinada en la eliminación del *Trypanosoma cruzi* en fase aguda. Mientras que la terapia combinada resulta más eficaz en etapas en etapas crónicas de la enfermedad de Chagas. Mientras que la monoterapia con benznidazol es efectiva en el 80 % al 89 % de los casos, la terapia combinada ha alcanzado tasas de hasta el 96 %. Estos beneficios se acompañan de un incremento en los efectos secundarios, lo que establece la importancia de un seguimiento médico cuidadoso durante su aplicación.

La terapia combinada sobresale en la reducción de la carga parasitaria, particularmente en pacientes con una enfermedad más avanzada. Investigaciones realizadas en países como Bolivia y Argentina evidenciaron que el benznidazol combinado con fosravuconazol o posaconazol logra eliminar el parásito con mayor eficacia en comparación con la monoterapia.

El tratamiento con benznidazol provoca efectos adversos como reacciones cutáneas, neuropatía periférica y daño hepático, lo que ocasionó que entre el 10 % y el 32 % de los pacientes abandonaran el tratamiento en algunos estudios. La terapia combinada aumenta la aparición de eventos adversos más graves como toxicidad medular y alteraciones hepáticas severas. Aunque las terapias combinadas son prometedoras, su implementación debe efectuarse con precaución en pacientes más vulnerables.

El éxito del tratamiento depende de la adherencia de los pacientes. Las tasas de cumplimiento fueron altas en la mayoría de los estudios, variando entre el 80 % y el 98 %. En la monoterapia facilitó una mayor adherencia, mientras que las terapias combinadas necesitaron estrategias adicionales como visitas frecuentes al médico, control estricto de dosis y el uso de herramientas de seguimiento. En contextos como los de España y Estados Unidos, en los que el acceso y las barreras socioeconómicas poseen un papel importante, es necesario adaptar las estrategias para garantizar el cumplimiento.

Elegir el tratamiento adecuado implica equilibrar eficacia, tolerancia y capacidad del paciente para cumplir con el régimen terapéutico. Aunque la terapia combinada ha mostrado mayor efectividad en términos de eliminación del parásito, su alto índice de efectos secundarios requiere un monitoreo constante. La monoterapia sigue siendo una opción confiable para aquellos con buena tolerancia o en el tratamiento de fases menos avanzadas de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dumonteil E, Herrera C (2017) Diez años de investigación sobre la enfermedad de Chagas: una mirada retrospectiva a los logros, una mirada prospectiva a los desafíos. *PLoS Negl Trop Dis* 11(4): e0005422. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005422>
2. Perez CJ, Lymbery AJ, Thompson RCA. Reactivation of Chagas Disease: Implications for Global Health. *Trends Parasitol.* 2015;31(11):595-603. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26458782/>
3. Bern C, Messenger LA, Whitman JD, Maguire JH. Chagas Disease in the United States: a Public Health Approach. *Clin Microbiol Rev.* 2019;33(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31776135/>
4. The Lancet. Chagas disease: a neglected emergency. *The Lancet.* 2009;373(9678):1820. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61002-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61002-3/fulltext)
5. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet.* 2018;391(10115):82-94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28673423/>
6. Tanowitz HB, Kirchhoff LV, Simon D, Morris SA, Weiss LM, Wittner M. Chagas' disease. *Clin Microbiol Rev.* 1992;5(4):400-19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1423218/>
7. Hochberg NS, Montgomery SP. *Annals of Internal Medicine®: In the Clinic® Chagas Disease.* *Ann Intern Med.* 2023;176(2):ITC17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37002357/>
8. Santos É, Menezes Falcão L. Chagas cardiomyopathy and heart failure: From epidemiology to treatment. *Rev Port Cardiol.* 2020;39(5):279-89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32532535/>
9. Chancey RJ, Edwards MS, Montgomery SP. Congenital Chagas Disease. *Pediatr Rev.* 2023;44(4):213-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37002357/>
10. Edwards MS, Montgomery SP. Congenital Chagas disease: progress toward implementation of pregnancy-based screening. *Curr Opin Infect Dis.* 2021;34(5):538-45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34292173/>
11. Manne-Goehler J, Umeh CA, Montgomery SP, Wirtz VJ. Estimating the Burden of Chagas Disease in the United States. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27820837/>
12. Franco-Paredes C, Bottazzi ME, Hotez PJ (2009) La agenda inconclusa de salud pública de la enfermedad de Chagas en la era de la globalización. *PLoS Negl Trop Dis* 3(7): e470. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000470>
13. Kratz JM. Drug discovery for chagas disease: A viewpoint. *Acta Trop.* 2019;198. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31351074/>

14. Pan American Health Organization (PAHO). Geographical distribution of vector-borne diseases in the Americas, 2013-2018 - Leishmaniasis. 2022. Available from: <https://www.paho.org/en/media/386>
15. Bern C, Messenger LA, Whitman JD, Maguire JH. Chagas disease in the United States: a public health approach. *Clin Microbiol Rev.* 2019;33(1).
16. Pinheiro E, Brum-Soares L, Reis R, Cubides JC. Chagas disease: review of needs, neglect, and obstacles to treatment access in Latin America. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50(3):296-300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28700045/>
17. Putting Chagas disease on the global health agenda. *BMC Med.* 2023;21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37198681/>
18. Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(9):767-76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23770163/>
19. Dias JCP. Chagas disease: Still a challenge around the World. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(4):367-9.
20. Francisco AF, Jayawardhana S, Olmo F, Lewis MD, Wilkinson SR, Taylor MC, et al. Challenges in Chagas Disease Drug Development. *Molecules.* 2020;25(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31351074/>
21. Zaniello BA. Chagas disease: Are we there yet? *Blood Transfusion.* 2015;13(4):539. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4624527/>
22. Lascano F, García Bournissen F, Altcheh J. Review of pharmacological options for the treatment of Chagas disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(2):383-402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33314266/>
23. García-Huertas P, Cardona-Castro N. Advances in the treatment of Chagas disease: Promising new drugs, plants and targets. *Biomed Pharmacother.* 2021;142. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34392087/>
24. González S, Wall RJ, Thomas J, Braillard S, Brunori G, Díaz IC, et al. Short-course combination treatment for experimental chronic Chagas disease. *Sci Transl Med.* 2023;15(726). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38091410/>
25. Teixeira ARL, Nitz N, Guimaro MC, Gomes C, Santos-Buch CA. Chagas disease. *Postgrad Med J.* 2006;82(974):788-98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17148699/>
26. Nguyen T, Waseem M. Chagas Disease. *Medicina Interna de Mexico.* 2023;34(6):959-70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459272/>
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>
28. Torrico F, Gascón J, Barreira F, Blum B, Almeida IC, Alonso-Vega C, et al. New regimens

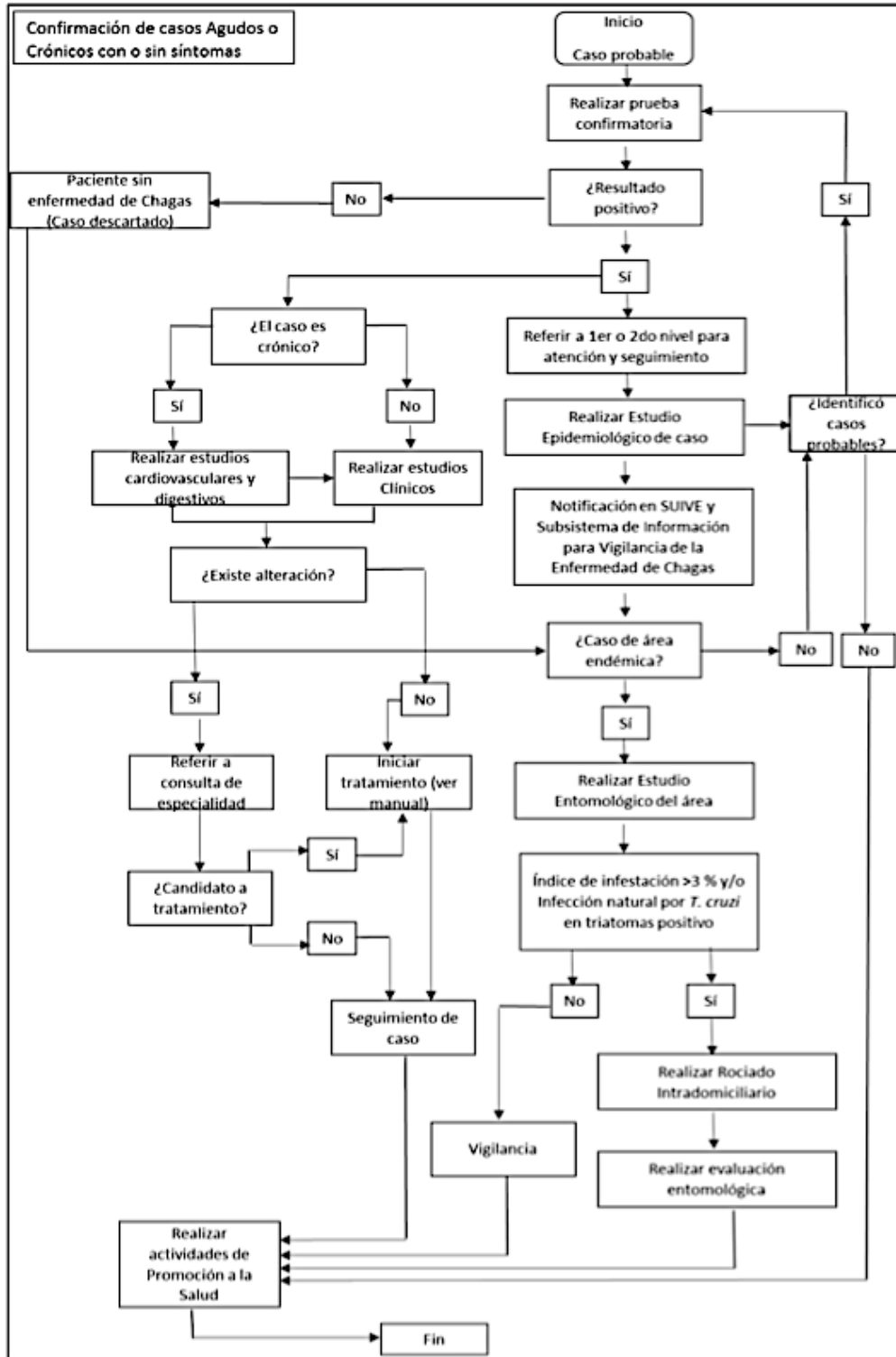
- of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(8):1129-40.
29. Torrico F, Gascon J, Ortiz L, Alonso-Vega C, Pinazo MJ, Schijman A, et al. Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease with benznidazole and three E1224 dosing regimens: a proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(4):419-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29352704/>
  30. Pinazo MJ, Malchiodi E, Ioset JR, Bivona A, Gollob KJ, Dutra WO. Challenges and advancements in the development of vaccines and therapies against Chagas disease. *Lancet Microbe.* 2024. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39303738/>
  31. Molina-Morant D, Fernández ML, Bosch-Nicolau P, Sulleiro E, Bangher M, Salvador F, et al. Efficacy and safety assessment of different dosage of benznidazole for the treatment of Chagas disease in chronic phase in adults (MULTIBENZ study): study protocol for a multicenter randomized Phase II superiority clinical trial. *Trials.* 2020;21(1):328. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7158046/>
  32. Rivero R, Esteva MI, Huang E, Colmegna L, Altchek J, Grossmann U, et al. ELISA F29 - A therapeutic efficacy biomarker in Chagas disease: Evaluation in pediatric patients treated with nifurtimox and followed for 4 years post-treatment. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023;17(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37352322/>
  33. Falk N, Berenstein AJ, Moscatelli G, Moroni S, González N, Ballering G, et al. Effectiveness of Nifurtimox in the Treatment of Chagas Disease: A Long-Term Retrospective Cohort Study in Children and Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(5). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.02021-21>
  34. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1899-908. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1313122>
  35. Stass H, Feleder E, Garcia-Bournissen F, Nagelschmitz J, Weimann B, Yerino G, et al. Biopharmaceutical characteristics of nifurtimox tablets for age- and body weight-adjusted dosing in patients with Chagas disease. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(5):542-55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33029953/>
  36. Alonso-Vega C, Urbina JA, Sanz S, Pinazo MJ, Pinto JJ, Gonzalez VR, et al. New chemotherapy regimens and biomarkers for Chagas disease: The rationale and design of the TESEO study, an open-label, randomised, prospective, phase-2 clinical trial in the Plurinational State of Bolivia. *BMJ Open.* 2021;11(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34972765/>
  37. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, del Carmen Bangher M, Cuneo C, Milesi R, et al.

- Benznidazole and posaconazole in eliminating parasites in asymptomatic *T. cruzi* carriers: The STOP-CHAGAS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(8):939-47.
38. Vallejo A, Monge-Maillo B, Gutiérrez C, Norman FF, López-Vélez R, Pérez-Molina JA. Changes in the immune response after treatment with benznidazole versus no treatment in patients with chronic indeterminate Chagas disease. *Acta Trop.* 2016;164:117-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27619190/>
  39. Tornheim JA, Lozano Beltran DF, Gilman RH, Castellon M, Solano Mercado MA, Sullca W, et al. Improved completion rates and characterization of drug reactions with an intensive Chagas disease treatment program in rural Bolivia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24069472/>
  40. Soy D, Aldasoro E, Guerrero L, Posada E, Serret N, Mejía T, et al. Population pharmacokinetics of benznidazole in adult patients with Chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3342-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25824212/>
  41. Forsyth CJ, Hernandez S, Olmedo W, Abuhamidah A, Traina MI, Sanchez DR, et al. Safety profile of nifurtimox for treatment of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis.* 2016;63(8):1056-62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27432838/>
  42. Altheh J. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(2):e124-5. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1507574>
  43. Ramírez JC, Acevedo GR, Torres C, Parrado R, De La Barra A, Villarroel S, et al. Genetic polymorphism of *Trypanosoma cruzi* bloodstream populations in adult chronic indeterminate Chagas disease patients from the E1224 clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(3):578-84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34865002/>
  44. Chambela M da C, Mediano MFF, Carneiro FM, Ferreira RR, Waghbi MC, Mendes VG, et al. Impact of pharmaceutical care on the quality of life of patients with heart failure due to chronic Chagas disease: Randomized clinical trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(1):143-54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31659776/>
  45. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, del Carmen Bangher M, Cuneo C, Milesi R, et al. Benznidazole and posaconazole in eliminating parasites in asymptomatic *T. cruzi* carriers: The STOP-CHAGAS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(8):939-47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231946/>
  46. Jackson Y, Wyssa B, Chappuis F. Tolerance to nifurtimox and benznidazole in adult patients with chronic Chagas' disease. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(3):690-6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkz473>
  47. Schmidt A, Dias Romano MM, Marin-Neto JA, Rao-Melacini P, Rassi A, Mattos A, et al. Effects of Trypanocidal Treatment on Echocardiographic Parameters in Chagas Cardiomyopathy and Prognostic Value of Wall Motion Score Index: A BENEFIT Trial

- Echocardiographic Substudy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(2):286-295.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30420161/>
48. Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas disease control in Latin America - A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97(5):603-12. Available from: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/VHTRdSPSsXfDWWBWRfzYfFD/?lang=en>
49. Coura JR, Junqueira ACV. Risks of endemicity, morbidity and perspectives regarding the control of Chagas disease in the Amazon region. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107(2):145-54. Available from: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/SgWJcGXLYqBdCwZntVtpdKP/?lang=en>
50. Angheben A, Boix L, Buonfrate D, Gobbi F, Bisoffi Z, Pupella S, et al. Chagas disease and transfusion medicine: a perspective from non-endemic countries. *Blood Transfus*. 2015;13(4):540-50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26513769/>
51. Coura JR, Viñas PA, Junqueira ACV. Ecoepidemiology, Short history and control of Chagas disease in the endemic countries and the new challenge for non-endemic countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(7):856-62. Available from: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/VjYFN5tb4kS6Gy7b9K8Qg4f/?lang=en>
52. Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease. What is known and what should be improved: a systemic review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(3):286-96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22760123/>
53. Castillo-Riquelme M, Guhl F, Turriago B, Pinto N, Rosas F, Martínez MF, et al. The costs of preventing and treating Chagas disease in Colombia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(11). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2581604/>

# ANEXOS

## Algoritmo de manejo de la enfermedad de Chagas



## **AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**Karen Andrea León Criollo** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1723086862**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Eficacia de la monoterapia versus la terapia combinada para el tratamiento de la enfermedad de Chagas: revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **16 de diciembre de 2024**



**Karen Andrea León Criollo**

**C.I. 1723086862**