

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA  
**ENFERMEDAD  
DE CHAGAS**

PANORAMA TECNOLÓGICO Y  
DEL MERCADO

ABRIL 2020



© 2020 Organización Mundial de la Salud

(Como organización anfitriona de la Secretaría de Unitaid)

Las designaciones empleadas y la presentación del material en esta publicación no implican la expresión de ninguna opinión por parte de la Organización Mundial de la Salud sobre el estado legal de cualquier país, territorio, ciudad o área o sus autoridades, o sobre la delimitación de sus fronteras o límites. La mención de empresas específicas o productos de fabricantes no implica que la Organización Mundial de la Salud los haya respaldado o recomendado con preferencia a otros de naturaleza similar que no se menciona. La OMS ha tomado todas las precauciones razonables para verificar la información contenida en esta publicación y ha obtenido autorización para el uso de las imágenes de parte de los titulares de los derechos de autor. Sin embargo, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ya sea expresa o implícita. La responsabilidad y el uso del material recae en el lector. En ningún caso, Unitaid o la OMS serán responsables de los daños o perjuicios derivados de su uso.

# AGRADECIMIENTOS

Este informe fue elaborado por Robert Luo (Global Health Impact Group), Anisa Leyla Ghadrshenas y Anna Laura Ross (Unitaid). Las siguientes personas y organizaciones también contribuyeron en la preparación del panorama: Katerina Galluzzo, Janet Ginnard, Draurio Barreira Cravo Neto y Pablo Vega Rojas de Unitaid; Pedro Albajar Vinas de la Organización Mundial de la Salud; Cary Bern de la Universidad de California en San Francisco; Debi Boeras del Global Health Impact Group; Sergio Sosa-Estani de la Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Desatendidas; y Albert Picado de la Fundación para Nuevos Diagnósticos Innovadores. Gráficos y diseños auspiciados por Blossom.

# CONTENIDO

LISTA DE SIGLAS	3
RESUMEN EJECUTIVO	4
INTRODUCCIÓN	5
METODOLOGÍA Y ALCANCE	7
DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA ENFERMEDAD	7
METAS GLOBALES FRENTE A LA ENFERMEDAD DE CHAGAS	9
INTERVENCIONES RECOMENDADAS PARA PREVENIR, DIAGNOSTICAR Y TRATAR LA ENFERMEDAD DE CHAGAS	10
PANORAMA TECNOLÓGICO - DIAGNÓSTICO	12
PANORAMA TECNOLÓGICO - TRATAMIENTO	16
PANORAMA DEL MERCADO - DIAGNÓSTICO	18
PANORAMA DEL MERCADO - TRATAMIENTO	21
REFERENCIAS	26

# LISTA DE SIGLAS

<b>ADN</b>	ácido desoxirribonucleico
<b>CE</b>	Conformité Européenne
<b>CMIA</b>	inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas
<b>ECL</b>	electroquimioluminiscencia
<b>EE. UU.</b>	Estados Unidos
<b>ELISA</b>	prueba de inmunoadsorción enzimática
<b>EMTCT Plus</b>	eliminación de transmisión materno-infantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas
<b>HAI</b>	hemoaglutinación indirecta
<b>ICT</b>	inmunocromatografía
<b>IFI</b>	inmunofluorescencia indirecta
<b>Ig</b>	inmunoglobulina
<b>LAFEPE</b>	Laboratório Farmacêutico de Pernambuco
<b>LAMP</b>	amplificación isotérmica mediada por bucle
<b>mg</b>	miligramos
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OPS</b>	Organización Panamericana de la Salud.
<b>PCR</b>	reacción en cadena de la polimerasa
<b>PDR</b>	prueba de diagnóstico rápido
<b>SAPA</b>	antígeno recombinante de fase aguda
<b><i>T. cruzi</i></b>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>TESA</b>	antígenos excretados-secretados de tripomastigote
<b>TMI</b>	transmisión materno-infantil
<b>UDT</b>	unidad discreta de tipificación
<b>VIH</b>	virus de inmunodeficiencia humana

# RESUMEN EJECUTIVO

La enfermedad de Chagas es una enfermedad transmitida por vectores, causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. Esta enfermedad afecta actualmente a entre 6 y 7 millones de personas en todo el mundo, la mayoría de las cuales se encuentran en América Latina, donde la enfermedad es endémica. Este informe comienza con una descripción general de la epidemiología de la enfermedad de Chagas, las metas globales y las pautas actuales de diagnóstico y tratamiento. Posteriormente, explora el panorama actual de las tecnologías de diagnóstico y tratamiento y de los respectivos mercados. Los métodos de diagnóstico presentados incluyen métodos parasitológicos, pruebas serológicas y ensayos moleculares. Asimismo, se presenta los dos tratamientos disponibles para la enfermedad de Chagas: benznidazol y nifurtimox.

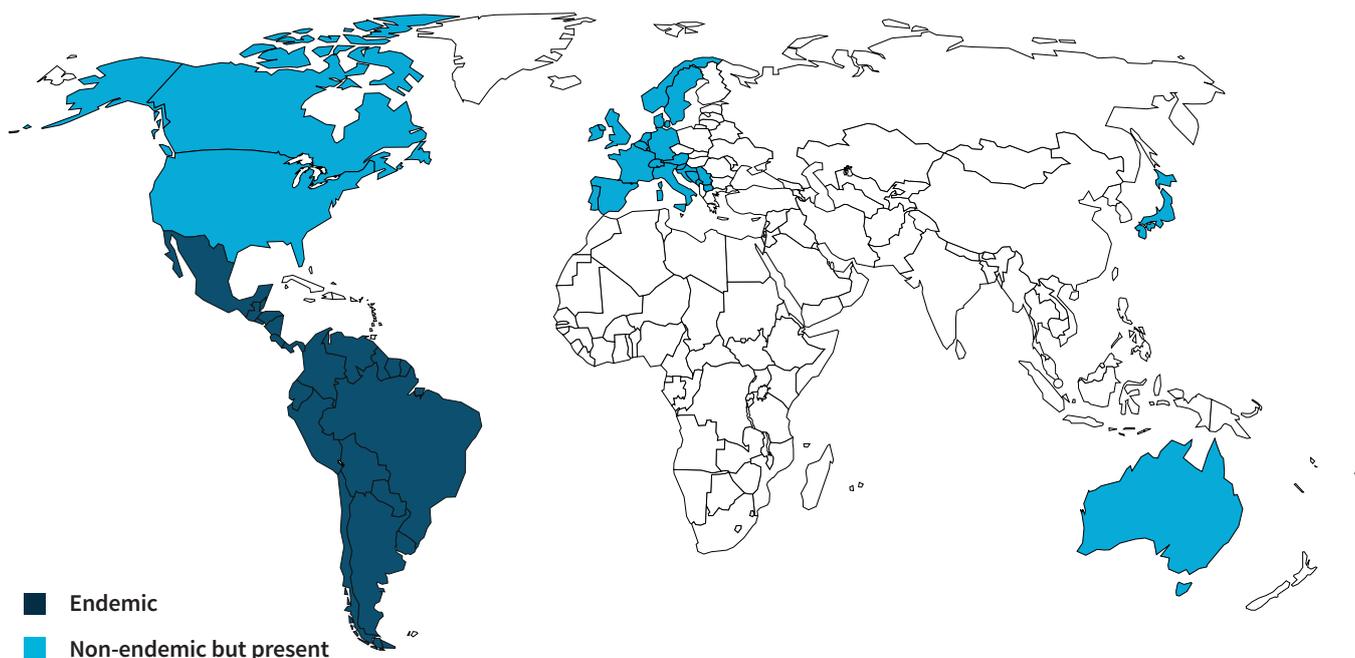
El informe concluye resumiendo los mercados del diagnóstico y tratamiento. Identifica las brechas que se deben cubrir y las oportunidades existentes para impulsar los esfuerzos orientados a la eliminación de la enfermedad de Chagas, incluida, especialmente, la transmisión materno-infantil. El informe señala mejoras en el mercado de diagnóstico, incluida la expansión de los instrumentos diagnóstico existentes; nuevas pruebas diagnósticas para la enfermedad de Chagas aguda y crónica; y una mejor inteligencia de mercado y mejores prácticas sobre su adopción en función de la demanda, tales como algoritmos de diagnóstico y pronósticos de la demanda. Con respecto al tratamiento, el informe señala áreas potenciales como la expansión de los métodos de tratamiento existentes, tratamientos nuevos y/o de menor duración para la enfermedad de Chagas y una mejor inteligencia de mercado que logre cubrir las necesidades de tratamiento en función de la demanda. Integrar los esfuerzos para proporcionar una cascada integral que vincule el diagnóstico de la enfermedad de Chagas con un tratamiento efectivo de la enfermedad ayudará a reducir la carga global de la enfermedad y complementará los métodos de prevención primaria, como el control de vectores.

Unitaid tiene como objetivo apoyar el desarrollo de instrumentos innovadores de detección y tratamiento de la enfermedad de Chagas para permitir un cambio de paradigma en los programas de detección y tratamiento en países con renta media y baja al: 1) catalizar los mercados para la detección y el tratamiento de la enfermedad de Chagas abordando las barreras de acceso para las nuevas tecnologías más prometedoras; y 2) apoyar la introducción de estas tecnologías a través de canales de distribución efectivos para su adopción temprana en países endémicos seleccionados. Cuando los productos existentes no respaldan los esfuerzos de los países para cumplir con las metas globales, se necesitará el desarrollo de nuevas pruebas y tratamientos, o reformulaciones que satisfagan las necesidades de poblaciones específicas. Los resultados de este panorama proponen argumentos sólidos para un mayor apoyo y atención a la tecnología y necesidades del mercado de la enfermedad de Chagas.

# INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. Se calcula que actualmente en el mundo hay entre 6 y 7 millones de personas con la enfermedad de Chagas, quienes en su mayoría viven en los 21 países de América Latina donde la enfermedad es endémica.<sup>1</sup> La enfermedad se transmite por vectores a través de insectos triatomíneos, principalmente cuando las personas son picadas mientras duermen, consumen alimentos o bebidas contaminadas o entran en contacto con las heces de estos insectos. Las condiciones de vivienda también pueden ser un factor de propagación de la enfermedad, especialmente aquellas viviendas con paredes de barro y/o techos de paja en cuyas grietas pueden vivir los insectos. Originalmente, la enfermedad de Chagas solo afectaba a los animales silvestres; fue después, principalmente a inicios del siglo XX, cuando se propagó a los animales domésticos y a los seres humanos. En sus inicios, la enfermedad de Chagas solo se encontraba en zonas rurales, pero actualmente se ha expandido hacia centros periurbanos y urbanos como consecuencia de la deforestación, una mayor urbanización y aumento de la población. La enfermedad de Chagas también ha originado un problema de salud pública global debido a la migración entre países, por lo que su prevención, diagnóstico y estrategias de tratamiento son cada vez más importantes, incluso en países no endémicos. Cada año, se registran alrededor de 28.000 nuevos casos de transmisión por vectores y más de 10.000 muertes.<sup>2</sup>

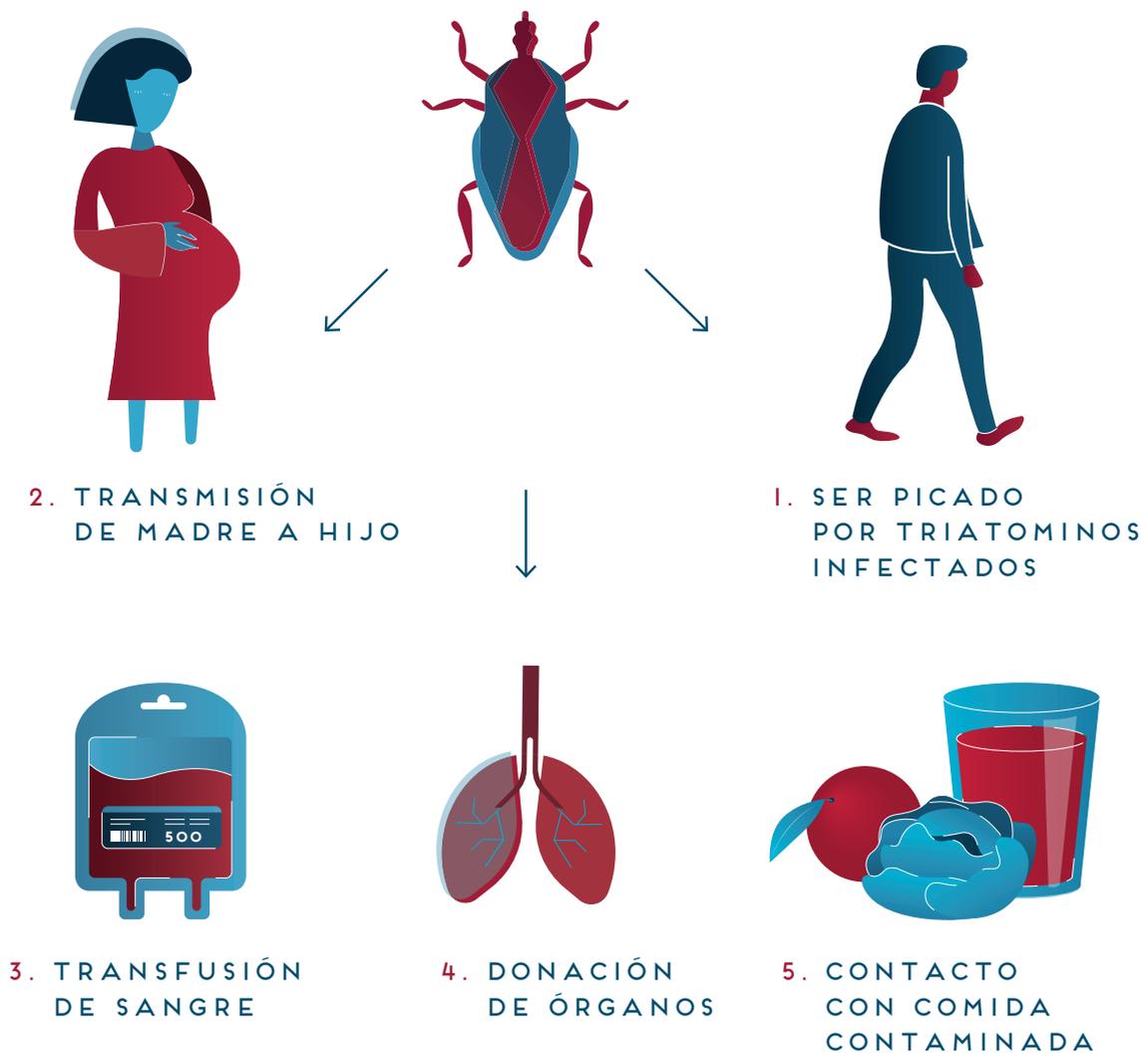
**FIGURA I** Mapa de los países endémicos



21 countries are endemic for Chagas Disease: Argentina, Belize, Bolivia (Plurinational State of), Brazil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, French Guiana, Guatemala, Guyana, Honduras, Mexico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Peru, Suriname, Uruguay, and Venezuela (Bolivarian Republic of).

La enfermedad de Chagas también puede transmitirse de humano a humano a través de transfusiones sanguíneas, trasplante de órganos y de madre a hijo durante el embarazo o el parto. Se estima que cada año se producen 9.000 casos de transmisión materno-infantil (TMI) de la enfermedad de Chagas.<sup>3</sup> Durante la fase aguda de la infección, la mayoría de personas no presenta síntomas o estos son leves y no específicos; sin embargo, si no se recibe tratamiento, durante la fase crónica de la infección, entre 30 y 40% de pacientes sufrirá complicaciones cardíacas, gastrointestinales o neurológicas graves.<sup>1,2</sup>

**FIGURA 2** Vías de transmisión



Source: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))

En ausencia de una vacuna para prevenir la enfermedad de Chagas, el control de vectores ha demostrado ser el método más eficaz de prevención primaria en países endémicos. Las medidas que han reducido de manera significativa la tasa de infección cada año incluyen actividades de vigilancia, programas para mejorar las condiciones de vivienda, y fumigación con insecticidas de las casas y de otras áreas que podrían albergar insectos triatominos.<sup>4</sup> Como

en el caso de muchas otras enfermedades infecciosas, la transmisión de la enfermedad de Chagas a través de transfusión de sangre se ha controlado mediante la adopción generalizada de productos para el análisis de sangre.<sup>2,4</sup> También se ha logrado avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas aguda, crónica y congénita.<sup>5</sup> En las últimas décadas, se han desarrollado nuevas tecnologías de diagnóstico,<sup>6-8</sup> mientras los fabricantes de fármacos se han comprometido a proporcionar un suministro estable de los medicamentos recomendados actualmente.<sup>9,10</sup>

Este análisis del panorama responde a la necesidad de tener una mejor visión de las consideraciones del mercado en función de la oferta y la demanda. Al preparar el documento, con el objetivo de identificar las brechas y las oportunidades, Unitaïd ha evaluado la disponibilidad, asequibilidad y accesibilidad de los productos sanitarios que apoyan el control de la enfermedad de Chagas. Este informe identifica importantes necesidades y oportunidades del mercado a partir de importantes datos actualizados y síntesis de la información actualmente disponible sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas.

## Metodología y alcance

Este informe fue elaborado durante enero y febrero de 2020 con base en las siguientes fuentes: trabajos anteriores realizados por Unitaïd; literatura publicada y revisada por pares; resúmenes de conferencias; sitios web institucionales y corporativos; instrucciones sobre uso de productos; y entrevistas telefónicas semiestructuradas con expertos en la enfermedad de Chagas provenientes de la academia, la industria y la salud pública. La información del anexo del producto proviene de materiales proporcionados por los fabricantes y de publicaciones sobre evaluaciones y ensayos clínicos. El informe intenta ser lo más exhaustivo posible; sin embargo, los autores reconocen que pueden haber omitido algunos productos y avances sobre diagnóstico y tratamiento. Este informe se enfoca en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas aguda, crónica y congénita. Los autores no han incluido el tamizaje de productos sanguíneos y de tejido, ni el diagnóstico y tratamiento de secuelas cardíacas y gastrointestinales como consecuencia de la enfermedad. A pesar de que el informe identifica oportunidades de intervención que pueden mejorar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas, los autores no pretenden ofrecer una lista exhaustiva sino solo brindar información para un posterior análisis. Unitaïd no se compromete a tomar acciones sobre ninguno de los hallazgos que se presentan en este informe.

## Descripción general de la enfermedad

Chagas es una de las enfermedades tropicales más desatendidas. Alrededor de 75 millones de personas se encuentran en riesgo de contraer la enfermedad en las zonas donde tiene incidencia. A nivel mundial, esta enfermedad causa cerca de 10.000 muertes cada año<sup>2</sup> y,

en América Latina, causa más muertes que cualquier otra enfermedad parasitaria.<sup>1</sup> La prevalencia total de la enfermedad de Chagas en regiones endémicas de América Latina se calcula entre 1 y 1,5%. Las tasas de infección varían desde 0,1% hasta 50%, dependiendo de la ubicación.<sup>11</sup> Las tasas de transmisión materno-infantil varían entre países. Cerca de 5 a 10% de las mujeres embarazadas con la enfermedad de Chagas transmitirán la infección a sus recién nacidos.<sup>6</sup> La fase aguda inicial dura entre 8 y 12 semanas y puede ser leve, sin síntomas específicos. La fase crónica lleva a síntomas cardíacos en 30 a 40% de los casos, aunque estos síntomas pueden aparecer en cualquier momento en el futuro, de 10 a 30 años después. Las cargas parasitarias son, por lo general, altas durante la fase aguda y pueden detectarse. Por el contrario, la fase crónica se distingue por su baja carga parasitaria. Debido a que la eficacia del tratamiento disminuye a medida que la persona infectada pasa de la fase aguda a la fase crónica, la detección temprana de la infección es fundamental, principalmente en casos de transmisión materno-infantil en los que la eficacia del tratamiento puede ser mayor si la mujer embarazada recibe un diagnóstico oportuno y definitivo y si su bebé expuesto a la infección recibe pruebas de detección y tratamiento adecuados. Desafortunadamente, la ausencia de síntomas específicos y la duración menor de la fase aguda dificultan la detección temprana. El tratamiento durante la fase crónica es más complicado; se estima que la tasa de eficacia es de solo 10 a 20%. De hecho, varios estudios aleatorios han demostrado que las personas que han sufrido daño orgánico durante la fase crónica de la infección pueden experimentar resultados adversos y el tratamiento puede ser dañino en personas con ciertas condiciones de salud.<sup>15</sup> Si bien es posible que no se brinde tratamiento a todas las personas que han llegado a la fase crónica, resulta útil aplicar pruebas para identificar la infección a fin de controlar las complicaciones y síntomas graves, y para facilitar el acceso a los servicios de salud que pueden retrasar el avance de cualquier enfermedad cardíaca posterior.<sup>12</sup>

**FIGURA 3** Eficacia del tratamiento



Source: [https://www.who.int/chagas/disease/home\\_treatment/en/](https://www.who.int/chagas/disease/home_treatment/en/)

Si bien los beneficios de la detección temprana y el tratamiento de la enfermedad durante la fase aguda son claros, aún existen brechas importantes en cuanto a la cobertura de diagnóstico y tratamiento. A pesar de la disponibilidad de métodos de diagnóstico y tratamientos, actualmente se estima que cada año solo el 7% de las personas con enfermedad de Chagas son realmente diagnosticadas y solo el 1% recibe tratamiento.<sup>11,12</sup>

Las consecuencias de la enfermedad de Chagas en la salud, tal y como indican las tasas de morbilidad y mortalidad, afectan de manera desproporcionada a las poblaciones más pobres, en particular a las que se encuentran en las zonas rurales. Esta realidad es importante desde una perspectiva de equidad. La enfermedad también conlleva costos económicos: debido a que muchas personas con Chagas reciben diagnóstico muy tarde, los costos del sistema de salud se vuelven muy altos. Se estima que cada año la enfermedad de Chagas ocasiona la pérdida de más de 500.000 años de vida ajustados por discapacidad y más de US\$ 1 mil millones en productividad de los trabajadores debido a morbilidad y muerte prematura.<sup>11</sup>

**FIGURA 4** Carga económica



## Metas globales frente a la enfermedad de Chagas

Varias metas han sido establecidas frente a la enfermedad de Chagas: por la Organización Mundial de la Salud, a través de su Hoja de ruta de enfermedades tropicales desatendidas; y por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), a través de su Marco sostenible e

integrado para la eliminación de enfermedades transmisibles en la región de las Américas y su Marco para la eliminación de transmisión materno-infantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas (ETMI Plus):<sup>3,13,14</sup>

- Eliminación de la transmisión materno-infantil (TMI) de la enfermedad de Chagas para el año 2020 con al menos el 90% de los niños curados de la infección de Chagas con serología negativa después del tratamiento.
- Eliminación de la transmisión de los principales vectores interdomiciliarios para el año 2020.
- Eliminación de la enfermedad de Chagas en 16 países para el 2020 mediante la implementación de medidas para evitar el resurgimiento o la reintroducción de la enfermedad.
- Propuesta de un plazo regional para eliminar la morbilidad neonatal, mediante el tratamiento rápido de casos congénitos en recién nacidos infectados, nuevas pruebas regulares de detección prenatal y tratamiento de mujeres en riesgo antes del embarazo para el año 2025.

Estas metas se encuentran en evaluación y se actualizarán para el período 2020 a 2030. Su cumplimiento requerirá de una considerable ampliación del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas, además del fortalecimiento continuo de los métodos de prevención primarios, como el control de vectores.

## Intervenciones recomendadas para prevenir, diagnosticar y tratar la enfermedad de Chagas

El control de vectores, el tamizaje en las transfusiones de sangre, una mayor toma de conciencia y educación, y mejoras en el acceso a métodos de diagnóstico y de medicamentos son medidas que pueden ayudar a reducir la cantidad de personas infectadas y han contribuido a reducir las muertes por Chagas en más de un 70% en las últimas décadas.<sup>2</sup>

En 2018, como parte del plan de acción para la eliminación de las enfermedades infecciosas desatendidas, la OPS actualizó su guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas.<sup>15</sup> Desde entonces, no se han desarrollado avances que puedan cuestionar esta guía. Muchos países han usado la guía de la OPS para adaptar sus propios ensayos clínicos y regímenes de tratamiento. La sección sobre el panorama tecnológico (véase a continuación) describe los productos de diagnóstico que actualmente pueden haberse adoptado en esos países. Debido a que las cargas de parasitemia varían dependiendo de la fase de la infección, las guías sobre métodos de detección deben incluir diversos enfoques y modalidades de prueba.<sup>15</sup> La traducción de estas guías en algoritmos de diagnóstico tienen variaciones debido a factores contextuales, tales como la infraestructura para el diagnóstico, las vías regulatorias y, en algunos casos, características geográficas locales que afectan a

la cepa de *T. cruzi*. Por el contrario, las opciones de tratamiento son más estandarizadas, a pesar de que existe un amplio consenso entre países sobre los tipos de tratamiento para los enfermos crónicos, continúan los debates sobre la mejor manera de abordar y priorizar el tratamiento entre ciertos pacientes que padecen la enfermedad en su fase crónica.

El recuadro 1 se basa en las pautas de la OPS para la enfermedad de Chagas aguda y crónica y resume los enfoques de diagnóstico y tratamiento recomendados y los productos básicos asociados.

**TABLA I** Guías de la OPS para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas

Tema	Orientación	Productos básicos relevantes
Diagnóstico de pacientes con sospecha de infección aguda por <i>T. cruzi</i> transmitida de manera congénita o por otra vía.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas parasitológicas directas</li> <li>• Seguimiento serológico (para evaluar la infección congénita a partir de los 8 meses de edad o para seroconversión en todas las otras vías de transmisión)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microhematocrito</li> <li>• Observación directa</li> <li>• Pruebas serológicas (ver diagnóstico de infección crónica)</li> </ul>
Diagnóstico de pacientes con sospecha de infección crónica por <i>T. cruzi</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combinación de dos pruebas serológicas (ELISA, HAI e IFI) para detección de diferentes anticuerpos contra <i>T. cruzi</i> es mejor que el uso de una única prueba (ELISA, ICT o CMIA).</li> <li>• Los resultados discordantes pueden resolverse con una tercera prueba</li> <li>• En contextos donde los recursos son limitados, se puede considerar una única prueba de ELISA con resultados positivos confirmados antes del tratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ELISA: prueba de inmunoadsorción enzimática</li> <li>• HAI: hemoaglutinación indirecta</li> <li>• IFI: inmunofluorescencia indirecta</li> <li>• ICT: inmunocromatografía</li> <li>• CMIA: inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas</li> </ul>
Tratamiento de infección aguda o congénita por <i>T. cruzi</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento tripanocida (incluyendo la infección congénita)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benznidazol</li> <li>• Nifurtimox</li> </ul>
Tratamiento de adultos con infección crónica por <i>T. cruzi</i> y sin daños orgánicos específicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento tripanocida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benznidazol</li> <li>• Nifurtimox</li> </ul>
Tratamiento de niños con infección crónica por <i>T. cruzi</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento tripanocida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benznidazol</li> <li>• Nifurtimox</li> </ul>
Tratamiento de niñas y mujeres en edad fértil con infección crónica por <i>T. cruzi</i> para evitar la transmisión vertical	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento tripanocida (incluye a niñas y mujeres en edad fértil para reducir la transmisión vertical; no incluye a mujeres que ya están embarazadas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benznidazol</li> <li>• Nifurtimox</li> </ul>
Tratamiento de adultos con infección crónica por <i>T. cruzi</i> y con daños orgánicos específicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se recomienda tratamiento para esta población</li> </ul>	

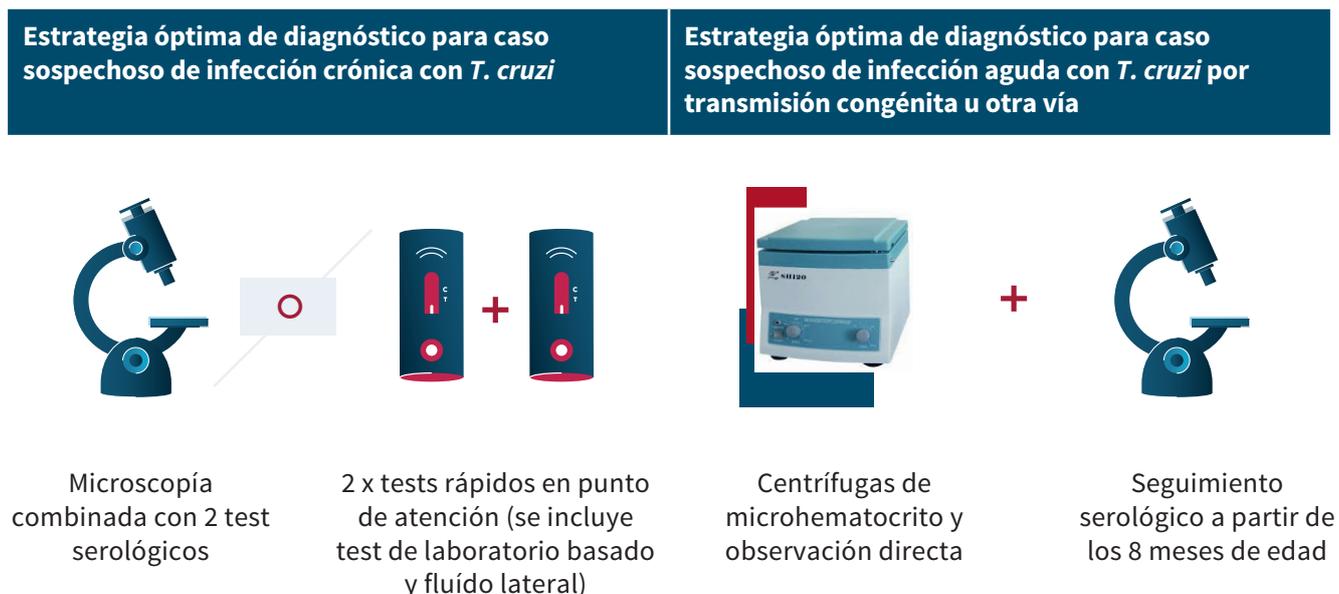
Source: PAHO. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49653/9789275120439\\_eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49653/9789275120439_eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y). Published 2019

Las recomendaciones actualizadas sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas congénita — publicadas en 2019 después de una serie de reuniones técnicas convocadas por la OMS16— subrayan la necesidad de enfocarse en cinco poblaciones específicas para la prevención y el control: mujeres embarazadas, niñas y adolescentes mujeres, mujeres en edad fértil, bebés nacidos de madres infectadas y parientes. Todas las personas en las poblaciones afectadas que pertenecen a una de estas categorías deben recibir pruebas de detección y tratamiento.<sup>16</sup>

## Panorama tecnológico - Diagnóstico

Los enfoques actuales para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas corresponden a tres principales métodos: métodos parasitológicos, detección serológica de anticuerpos contra antígenos parasitarios y detección molecular del parásito.

**FIGURA 5** Enfoques de pruebas recomendadas para la detección de la enfermedad de Chagas



Source: PAHO. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49653/9789275120439\\_eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49653/9789275120439_eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y). Published 2019

1) Se opta por la detección parasitológica de *T. cruzi* en la sangre para identificar casos de infección aguda, incluida la infección congénita, porque los parásitos, por lo general, están presentes en mayor cantidad en el torrente sanguíneo durante los primeros dos meses de la infección. La detección parasitológica también puede identificar la potencial reactivación de Chagas. La enfermedad reaparece cuando los parásitos regresan al torrente sanguíneo, lo cual es un problema particularmente para las personas con infección crónica cuyo sistema inmunitario se ha debilitado debido a medicamentos inmunosupresores o porque tienen enfermedades como el VIH. Los métodos parasitológicos disponibles son los siguientes:

*Examen microscópico:* Se puede examinar muestras de sangre bajo un microscopio de luz para la detección directa del *T. cruzi*. El método más simple pero menos sensible involucra el uso de un microscopio para examinar una gota de sangre en fresco o un simple frotis coloreado. La sensibilidad del diagnóstico se puede mejorar mediante la concentración, en primer lugar, de la sangre en un frotis grueso o mediante una centrifuga (por ejemplo, el método de microhematocrito, el micrométodo y el método de concentración de Strout).

Durante los primeros 8 meses de vida, cuando los anticuerpos maternos presentes en el torrente sanguíneo del recién nacido pueden confundir los métodos serológicos, el examen microscópico ha sido el estándar para el diagnóstico de la infección aguda y la infección congénita. El examen microscópico depende de personal capacitado, pero puede realizarse en lugares con recursos limitados que solo cuenten con equipos básicos de laboratorio para la preparación y el examen de muestras de sangre. Sin embargo, la sensibilidad total del examen microscópico es, por lo general, de menos del 50%.<sup>6</sup> Debido a que las cargas parasitarias en la sangre pueden aumentar cuando el bebé tiene de 1 a 2 meses de edad, repetir la prueba después del nacimiento puede mejorar la sensibilidad a la detección de la enfermedad de Chagas congénita.

*Otros métodos parasitológicos:* La presencia de *T. cruzi* también puede detectarse a través de métodos como xenodiagnóstico (exposición de insectos triatomíneos no infectados a la sangre de un paciente y examen posterior de los insectos bajo un microscopio para buscar parásitos) y hemocultivo (crecimiento y aislamiento del parásito de la sangre de un paciente en un medio de cultivo en laboratorio). Sin embargo, debido a que su realización demora más tiempo y depende de personal bastante calificado y de la infraestructura del laboratorio, estos métodos se usan comúnmente para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas aguda.

2) Debido a que después de la infección aguda no es posible encontrar parásitos en la corriente sanguínea (han migrado especialmente al tejido muscular del corazón y al tracto gastrointestinal), el método más común para detectar la infección crónica es la detección serológica de anticuerpos contra el antígeno de *T. cruzi*. Las guías de la OPS también recomiendan este método al evaluar a los bebés para detectar la enfermedad de Chagas congénita a partir de los 8 meses de edad, ya que en ese momento los anticuerpos maternos deben haber desaparecido y la parasitemia sanguínea será menor, reduciendo así la sensibilidad de la PCR.<sup>15</sup> Con más de 6.000 cepas agrupadas en seis unidades discretas de tipificación (DTU), el *T. cruzi* demuestra una diversidad genética en todo el continente americano. Como consecuencia de ello, una prueba serológica que funciona bien en una región puede no funcionar bien en otra. Por esta razón, la OPS actualmente recomienda dos pruebas serológicas que empleen antígenos diferentes.<sup>15,17</sup>

Los métodos serológicos se pueden dividir en dos principales categorías según la ubicación de la prueba: pruebas en laboratorio y pruebas en puntos de atención. Las guías de la OPS actualmente recomiendan pruebas serológicas en laboratorio, aunque la evaluación de las pruebas en puntos de atención demostró un mejor acceso a las pruebas.<sup>15</sup>

A) *Pruebas serológicas en laboratorio:* Las pruebas serológicas que identifican la presencia de anticuerpos contra el *T. cruzi* en una muestra de sangre están disponibles mediante diversas tecnologías. El proceso requiere la incubación del lisado total de parásito, o de un antígeno único o múltiples recombinantes de parásitos, con una muestra sanguínea del paciente. La detección se lleva a cabo mediante la medición de las reacciones entre los antígenos del parásito y los anticuerpos contra *T. cruzi* presentes en la sangre del paciente.<sup>18</sup> La medición de la pérdida de anticuerpos detectables contra *T. cruzi* después del tratamiento (también conocida como serorreversión) es un método común para evaluar la efectividad del tratamiento y confirmar que un paciente se ha curado. Llegar a esta etapa puede demorar meses o incluso años después del tratamiento.

Las pruebas serológicas en laboratorio incluyen las siguientes tecnologías:

- Prueba de inmunoadsorción enzimática (ELISA): Se detecta una reacción colorimétrica cuando un segundo anticuerpo etiquetado reacciona con el complejo de antígeno-anticuerpo que se forma cuando los anticuerpos contra *T. cruzi* del paciente se unen a los antígenos del parásito usado en el ensayo. Las sensibilidades reportadas para ELISA por lo general tienen un rango de 94 y 100% con especificidades de entre 96 y 100%.<sup>19-22</sup> A pesar de que en la mayoría de casos se usan para detectar anticuerpos IgG contra la enfermedad de Chagas, los métodos de ELISA que detectan biomarcadores tempranos, como el antígeno recombinante de fase aguda (SAPA) o los anticuerpos IgG, se han empleado para ayudar al diagnóstico de la infección aguda y congénita.<sup>6</sup> La prueba ELISA Multiplex que cubre una serie de diferentes biomarcadores de la enfermedad también se ha explorado como una forma de mejorar la confirmación de la enfermedad de Chagas crónica.<sup>23</sup>
- Hemoaglutinación indirecta (HAI): La presencia de anticuerpos contra *T. cruzi* evita la aglutinación de glóbulos rojos que un técnico de laboratorio puede evaluar de manera visual. Las sensibilidades reportadas son comúnmente menores que las de ELISA y tienen un rango que puede variar entre 88 y 99%, con especificidades de entre 96 y 100%.<sup>24</sup>
- Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) Se detecta una reacción fluorescente cuando un segundo anticuerpo etiquetado reacciona al complejo de antígeno-anticuerpo que se forma cuando los anticuerpos contra *T. cruzi* del paciente se unen a los antígenos del parásito usado en el ensayo. La sensibilidad y especificidad reportadas tienen ambas un rango de alrededor del 98%.<sup>24</sup>
- Inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) y ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL): Se emplean en plataformas de inmunoensayo automatizadas. Se detecta una reacción química en presencia de un complejo de antígeno-anticuerpo que se forma cuando los anticuerpos contra *T. cruzi* del paciente se unen a los antígenos del parásito usado en el ensayo. Esta reacción es posteriormente detectada mediante métodos ópticos o eléctricos. La sensibilidad y especificidad reportadas tienen un rango entre 99 y 100%, lo que ha abierto el debate sobre si una única prueba en una plataforma de inmunoensayo automatizada es suficiente para el diagnóstico y confirmación de la enfermedad de Chagas.<sup>25-27</sup>
- Western Blot: Los anticuerpos contra *T. cruzi* son separados y transferidos hacia una membrana donde se une el segundo anticuerpo etiquetado, lo que permite la detección. Debido a que las sensibilidad y especificidad han sido de alrededor del 100%, la tecnología Western blot ha sido tradicionalmente considerada como el *gold standard* para confirmar la detección del anticuerpo. De manera similar a los métodos de ELISA basados en SAPA, los Western blots para marcadores serológicos tempranos tales como los anticuerpos IgM para antígenos excretados-secretados de tripomastigote (TESA) han demostrado tener mayor sensibilidad que los métodos parasitológicos directos.<sup>6,24</sup>

B) Serología en puntos de atención:

- Prueba inmunocromatográfica (ICT) / Prueba de diagnóstico rápido (PDR): Una tira de flujo lateral o de inmunotransferencia (blot), un casete o una membrana que contenga antígenos/ anticuerpos conjugados crean una reacción química visible en presencia de anticuerpos contra *T. cruzi* encontrados en una muestra de sangre. El resultado se puede leer como una línea o un punto visible. Estas pruebas pueden llevarse a cabo sin personal o equipo especializado de laboratorio. Para obtener resultados en el punto de atención, es posible realizar estas pruebas en ubicaciones descentralizadas en el sitio o en centros de atención primaria. La revisión sistemática y meta-análisis de 6 PDR mostraron una sensibilidad agrupada de 96,6% y de especificidad de 99,3% en comparación con las pruebas serológicas en laboratorio.<sup>28</sup> Una revisión por separado de la OPS de las PDR mostró una sensibilidad en el rango entre 88 y 97%, y especificidad entre 93 y 100%.<sup>15</sup> Debido a su rendimiento, las PDR podrían proporcionar una alternativa útil en lugares donde es difícil realizar pruebas serológicas en laboratorio. Dado que el rendimiento de la prueba puede variar según el fabricante y la región, sería útil tener validaciones adicionales en diferentes ubicaciones geográficas.<sup>20</sup>

3) La detección molecular de *T. cruzi* se ha vuelto más común a medida que el acceso a técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha generalizado para el diagnóstico de enfermedades infecciosas. Las pruebas moleculares buscan la presencia de ADN de *T. cruzi* en una muestra de sangre o tejido. De manera similar a los métodos parasitológicos, la detección molecular es más útil cuando la parasitemia es más alta en el torrente sanguíneo, es decir, durante la fase aguda de la enfermedad de Chagas o durante la reactivación de la enfermedad. En comparación con el examen microscópico, la PCR proporciona una mayor sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas aguda y congénita, aunque requiere una infraestructura de laboratorio más compleja y personal capacitado en técnicas moleculares. Como resultado, la PCR no es la técnica más extendida o estandarizada para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas, a pesar de su alto rendimiento en detectar la infección. Dado que la parasitemia detectable cambia con el tiempo, particularmente en los bebés, el análisis de múltiples muestras a lo largo del tiempo es ideal y puede aumentar la sensibilidad a más del 80%. En exámenes microscópicos, el resultado es menor al 50%.<sup>29</sup> El uso de muestras de coágulo para extraer ADN de una muestra completa de sangre también puede ayudar a mejorar la sensibilidad de la PCR al concentrar el ADN del parásito.<sup>30</sup> Un resultado positivo de la PCR después del tratamiento también se puede usar para indicar el fracaso del tratamiento, aunque un resultado negativo no necesariamente confirma el éxito del tratamiento, particularmente en casos de enfermedad de Chagas crónica, donde puede no haber ningún ADN de parásito circulante detectable en la sangre.

El Anexo 1 resume las principales características de las pruebas serológicas y moleculares disponibles actualmente y proporciona ejemplos de pruebas empleadas para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas aguda y/o crónica.

Las tecnologías de diagnóstico emergentes se han enfocado en mejorar los métodos de pruebas serológicas y moleculares. Estas incluyen:

- La detección del antígeno del parásito en la orina a través de nanopartículas se ha investigado como un método para detectar la enfermedad de Chagas congénita y para monitorear los niveles de parasitemia por *T. cruzi* en individuos coinfectados con VIH.<sup>31,32</sup> A pesar de que un pequeño estudio de prueba de concepto mostró una sensibilidad similar a la PCR para la enfermedad de Chagas congénita, no se ha publicado más investigaciones sobre este método desde 2016. Los métodos de detección de antígenos ultrasensibles pueden ser un área potencial para futuras investigaciones.
- Se han estudiado métodos moleculares isotérmicos más simples, como la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP), para proporcionar un diagnóstico molecular que, en comparación con la PCR, requiere menos equipo e infraestructura de laboratorio. Las muestras se incuban con una sonda marcada con fluorocromo a una temperatura constante y los resultados se pueden leer visualmente. Los estudios iniciales de prueba de concepto en muestras pequeñas (<30 pacientes) han demostrado que el método LAMP puede detectar casos agudos, crónicos y congénitos de la enfermedad de Chagas. Sin embargo, es necesaria una validación adicional para establecer el rendimiento de estos tipos de ensayos y no se ha publicado plazos para su comercialización.<sup>33,34</sup> Las pruebas moleculares en el punto de atención y cerca del punto de atención están disponibles para otras enfermedades infecciosas como el VIH, la gripe y la tuberculosis. Esta prueba ha permitido iniciar el tratamiento el mismo día. Las pruebas en el punto de atención (POC, por sus siglas en inglés) también pueden ser un área futura para investigación y desarrollo de la enfermedad de Chagas.
- Se están evaluando mejoras en las PDR para determinar si se puede aumentar su sensibilidad y, por lo tanto, su uso como posible prueba confirmatoria de la enfermedad de Chagas. Actualmente se está evaluando un prototipo final de una de esas pruebas en América del Sur (Prueba de Chagas DPP, Chembio).

## Panorama tecnológico - Tratamiento

Los medicamentos antiparasitarios benznidazol y nifurtimox son los únicos medicamentos disponibles actualmente para tratar la enfermedad de Chagas.<sup>35</sup> La eficacia de cada uno de ellos es más alta durante la fase aguda; sus tasas de curación pueden alcanzar el 100% en la enfermedad de Chagas congénita y de 80 a 90% de curación en niños y adultos.<sup>6,36</sup> Para la enfermedad de Chagas crónica, las tasas de curación disminuyen entre 10 y 20%, sin mejora significativa si un paciente ya presenta daño orgánico considerable.<sup>36</sup> Un ciclo completo de tratamiento de dos o tres dosis de comprimidos orales por día generalmente dura entre 60 y 90 días. Aunque los medicamentos son bastante seguros, cuanto más largo sea el tratamiento, mayor será la frecuencia de las reacciones adversas. El cumplimiento del tratamiento por parte del paciente también puede disminuir y algunos pueden no completar el tratamiento. El Anexo 2 resume las principales características de estos medicamentos.

## FIGURA 6 Opciones de tratamiento

**El tratamiento tripanocida** se recomienda como tratamiento en las siguientes poblaciones/casos de uso:

- Adultos con infección crónica por *T. cruzi* y sin daño orgánico específico
- Niños con infección crónica por *T. cruzi*.
- Prevención de la transmisión vertical en niñas y mujeres en edad fértil con infección crónica por *T. cruzi*.
- Pacientes con infección aguda/congenita por *T. cruzi*.



Source: PAHO. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49653/9789275120439\\_eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49653/9789275120439_eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y). Published 2019

Los estudios de investigación preclínica y los ensayos clínicos de nuevos tratamientos para la enfermedad de Chagas han adoptado los siguientes enfoques:

- Nuevos compuestos: Fexinidazol, un fármaco eficaz en el tratamiento de la tripanosomiasis humana africana, se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase II para su uso en la enfermedad de Chagas.<sup>5</sup> Como los ensayos recientes de fase II de otros fármacos, como posaconazol y E1224 (un profármaco de ravuconazol), mostraron una menor eficacia cuando se usaron solos en comparación con el benznidazol, no se continuó con las pruebas de fase III.<sup>37,38</sup>
- Nuevas terapias combinadas: Las terapias combinadas, el uso de un fármaco existente para la enfermedad de Chagas más un segundo fármaco, también pueden mejorar la eficacia del tratamiento. Un estudio combinado sobre benznidazol más E1224 se encuentra actualmente en ensayo clínico de fase II.<sup>5</sup>
- Nuevas formulaciones de tratamiento: Pequeños estudios piloto han demostrado que los regímenes de duración más corta con medicamentos existentes son efectivos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Se están realizando ensayos clínicos de fase I-III para validar algunos de estos enfoques tanto en adultos como en niños.<sup>5,39,40</sup>
- Actualmente se está realizando un ensayo clínico de fase III que compara el uso de nifurtimox con el uso de benznidazol en un estudio clínico comparativo. Este ensayo proporcionará mayor evidencia sobre hasta qué punto son equivalentes en eficacia y seguridad.<sup>5</sup>

## Panorama del mercado - Diagnóstico

### *Descripción actual del acceso al mercado*

Se estima que 75 millones de personas en América Latina viven en áreas donde se encuentran en riesgo de contraer la enfermedad de Chagas. Las complicaciones derivadas de la enfermedad de Chagas crónica conllevan altos costos; sin embargo, incluso en contextos no endémicos, los programas de detección han demostrado ser costo-efectivos con una prevalencia tan baja de hasta 0,05%.<sup>41,42</sup> A pesar de la gran cantidad de personas que se beneficiarían con la detección de la enfermedad de Chagas y la variedad de pruebas de diagnóstico disponibles de diversas empresas y laboratorios, la aceptación de estos test, tanto para la enfermedad de Chagas aguda y crónica, sigue siendo baja. Se estima que menos del 1% de los 6 a 8 millones de personas que actualmente viven con la enfermedad de Chagas reciben tratamiento cada año.<sup>11</sup> Con la excepción de la vigilancia local, los programas piloto y los programas de tamizaje de transfusiones de sangre, incluso en los países más ricos de las Américas afectados por la enfermedad de Chagas, la aplicación generalizada de pruebas de detección aún no se ha ampliado a gran escala.

### *Barreras de acceso al mercado y oportunidades*

Sobre la base de las tecnologías de diagnóstico disponibles actualmente y los aportes de los actores clave, este panorama ha identificado varias barreras de acceso al mercado y varias oportunidades potenciales (ver Tabla 2). Estas se dividen en cinco áreas:

#### 1) Expansión de los diagnósticos existentes

**Barreras de demanda y adopción:** El acceso a los test diagnósticos existentes para la enfermedad de Chagas es bajo. Entre las barreras que se han identificado se encuentran: la falta de financiamiento para brindar acceso a instrumentos para pruebas óptimas y la ausencia de evidencia sobre las mejores prácticas sobre productos, plataformas de prueba y enfoques de implementación. Las políticas de los países reflejan una variedad de enfoques para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas, pero existe una limitada visibilidad de la demanda o de las metas. No hay datos sobre el número total de pruebas de diagnóstico que se utilizan cada año ni sobre la participación en el mercado de los diferentes métodos de diagnóstico y/o la división entre pruebas comerciales y las que se realizan en laboratorio. La falta de esta información señala otra barrera clave: la necesidad de normalización y consenso entre las partes interesadas en Chagas con respecto a las mejores prácticas de diagnóstico. A pesar de que las guías de la OPS se publicaron en 2018, los diferentes laboratorios dentro de un país pueden usar diferentes pruebas, pueden desarrollar sus propias pruebas y pueden seguir diferentes algoritmos de diagnóstico.<sup>8</sup> La recomendación actual de la OPS de dos, o potencialmente tres, pruebas serológicas en laboratorio también puede ser difícil de implementar fuera de áreas con un laboratorio en buen funcionamiento y sistemas de seguimiento de los pacientes. Se necesita investigación adicional para determinar si una única prueba serológica o el uso de una o dos PDR funcionaría en diferentes lugares de América Latina.<sup>25,44,45</sup>

**Oportunidad:** Ampliar el acceso y el uso de las pruebas diagnósticas existentes, podría aumentar significativamente la detección de la enfermedad de Chagas. Dado al escaso uso de las pruebas de diagnósticos en la actualidad, las intervenciones que probablemente tengan mayor impacto son aquellas que aumentan el acceso al mercado de las pruebas de diagnóstico disponibles en este momento. Dos estrategias aumentarían la demanda y la adopción de instrumentos de diagnóstico: la validación del uso de las PDR disponibles en entornos donde son las más adecuadas y el desarrollo de investigaciones operativas que contribuyan con mejores algoritmos para guiar mejor la implementación del diagnóstico y tratamiento.

Los programas de implementación piloto, como los que incluyen estrategias de “prueba y tratamiento”, pueden proporcionar evidencia programática adicional para una futura ampliación de las pruebas diagnósticas en el punto de atención. Estos programas también podrían identificar las mejores prácticas para crear una cascada de atención integral que vincule un diagnóstico adecuado con la finalización del tratamiento (Recuadro 2). Finalmente, con el fin de aumentar la adopción de las pautas de la OPS, puede ser necesaria una orientación adicional para la implementación.

## 2) Nuevos diagnósticos para la enfermedad de Chagas aguda y congénita

**Barreras de innovación y disponibilidad:** Aún existen barreras para proporcionar acceso a instrumentos de diagnóstico oportunos y exactos. Frente a los niveles variables de parasitemia y la sensibilidad limitada de los métodos de examen microscópico, pruebas oportunas y efectivas son fundamentales para aquellos infectados en fase aguda y, en particular, para los recién nacidos quienes han sido infectados con Chagas por transmisión vertical. El costo y la complejidad de las pruebas, además de no estar disponibles en muchos lugares, significa que la mayoría de los bebés nunca acceden a una prueba y, en consecuencia, son excluidos de atención y tratamiento efectivos. Lo que agrava este problema es la escasa cobertura del tamizaje de embarazadas. Incluso cuando los bebés son sometidos al tamizaje inicial, se estima que la tasa de pérdida de seguimiento a los 9 meses de edad es superior al 80%.<sup>46</sup> Algunas herramientas de diagnóstico han tenido un rendimiento deficiente en algunas áreas geográficas: por ejemplo, las PDR realizadas en Perú han reportado sensibilidades de entre 30 y 50% por debajo de los resultados con las mismas PDR realizadas en Bolivia. Es evidente la necesidad de validar las pruebas en diferentes lugares.<sup>43</sup>

**Oportunidad:** La detección de la infección aguda ofrece la oportunidad de proporcionar un tratamiento oportuno y efectivo, en particular para los recién nacidos infectados. Una prueba nueva y rápida en el punto de atención para la enfermedad de Chagas aguda, basada en métodos moleculares o en la detección de antígenos ultrasensibles, podría beneficiar tanto a los bebés como a los adultos al permitir un inicio temprano del tratamiento y reducir drásticamente la pérdida de seguimiento. Un estudio de más de 150 expertos identificó las pruebas en punto de atención para la enfermedad de Chagas congénita como una de las tres principales necesidades para el diagnóstico.<sup>7</sup> Con el fin de orientar estos esfuerzos, se ha creado perfiles de productos objetivo para el diagnóstico en el punto de atención de la

enfermedad de Chagas aguda y congénita.<sup>47</sup> Además, sería un paso importante, el desarrollo de una prueba que se pueda validar y aplicar en diferentes ubicaciones geográficas.

### 3) Nuevos diagnósticos para la enfermedad de Chagas crónica

**Barreras de innovación y disponibilidad:** Los regímenes de tratamiento actuales tienen una eficacia de solo 10 y 20% para los casos de enfermedad de Chagas crónica; por tal motivo, cuando son administrados a los pacientes, estos son monitoreados de cerca.<sup>7</sup> Desafortunadamente, ningún diagnóstico normalizado puede comprobar que una terapia determinada ha eliminado con éxito la enfermedad en un paciente. En la actualidad, la respuesta al tratamiento a menudo se mide por serorreversión o pérdida de anticuerpos contra la enfermedad de Chagas, un proceso que puede demorar años. Los ensayos clínicos de los fármacos para la enfermedad de Chagas utilizan la negatividad de la PCR como sustituto de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, este método solo mide la ausencia de ADN del parásito en la sangre y no puede medir los parásitos de los tejidos. La falta de diagnósticos precisos y fáciles de usar para determinar el éxito del tratamiento es una barrera clave para las personas que viven con la enfermedad de Chagas crónica. También lo es la incapacidad de los trabajadores de salud para determinar, en el momento del diagnóstico, si una persona con infección crónica tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca o gastrointestinal. Sin poder proporcionar un diagnóstico diferenciado que identifique a aquellos que podrían desarrollar una enfermedad avanzada, los trabajadores de la salud muchas veces no pueden brindar una atención clínica adecuada. En entornos donde los recursos son limitados, el desafío es dirigir los servicios a quienes más se beneficiarían con ellos.

**Oportunidad:** El estudio con expertos en la enfermedad de Chagas identificó una oportunidad única: desarrollar un diagnóstico para la evaluación temprana de la respuesta al tratamiento o la curación junto con una prueba para identificar a las personas con probabilidad de desarrollar complicaciones cardíacas o gastrointestinales.<sup>7</sup> Dado que los tratamientos actuales curan solo a una minoría de pacientes con enfermedad de Chagas crónica, una prueba de curación identificaría si un individuo tratado posteriormente necesita tratamiento adicional. Dado que esa prueba proporcionaría una prueba de curación (información que el personal de salud no puede entregar a los pacientes actualmente), esto también podría alentar a las personas a buscar pruebas de diagnóstico y tratamiento. Del mismo modo, una prueba que identifique a las personas con alto riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas o gastrointestinales podría alentar a esas personas a comenzar y, en definitiva, completar su tratamiento. Esas tecnologías podrían basarse en biomarcadores que miden la respuesta del huésped-parásito. Desde una perspectiva de salud pública, esto permitiría el tratamiento específico y la priorización de la atención tan esencial en contextos donde los recursos son limitados.

### 4) Pronóstico del mercado para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas:

**Barreras de suministro y distribución:** Con el desarrollo de varias pruebas internas de laboratorio y diversos fabricantes en funcionamiento, el mercado de pruebas diagnósticas de la enfermedad de Chagas está actualmente muy fragmentado. A pesar de que existe una amplia variedad de opciones de diagnóstico, la aceptación ha sido bastante limitada. No se ha publicado estimaciones precisas acerca del mercado actual ni pronósticos para el mercado futuro. Esta falta de información representa un desafío no solo para los esfuerzos programáticos sino también para cualquier fabricante que desee ingresar al mercado.

**Oportunidad:** La representación de las necesidades de diagnóstico actuales y futuras por país podría ayudar a planificar las necesidades de tratamiento anticipadas e informar la planificación para ampliar y cumplir las metas de eliminación de la enfermedad de Chagas. Una estrecha colaboración entre los actores clave del programa Chagas (fabricantes, grupos de compras, agencias de implementación, organismos de normalización) podría brindar la inteligencia de mercado necesaria para brindar apoyo a las metas de control adecuadas de la enfermedad de Chagas.

**TABLA 2** Barreras de acceso al mercado de diagnóstico y oportunidades

Área	Barreras de acceso	Oportunidades
Expansión de diagnósticos existentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brechas de evidencia en torno al rendimiento en diferentes regiones</li> <li>Falta de normalización de prácticas de diagnóstico</li> <li>Necesidad de garantizar una cascada completa de atención, que vincule el diagnóstico con el tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validación/implementación de pruebas en todas las zonas geográficas</li> <li>Desarrollo/validación de PDR para la inclusión en guías de diagnóstico</li> <li>Piloto de programas de «prueba y tratamiento»</li> <li>Evidencia de opalización de programas de pruebas para informar sobre la normalización de las mejores prácticas</li> </ul>
Nuevos diagnósticos para la enfermedad de Chagas aguda y congénita	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnóstico rápido de la enfermedad de Chagas aguda y congénita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Punto de atención de pruebas serológicas y moleculares</li> <li>Validación de pruebas en todas las zonas geográficas</li> </ul>
Nuevos diagnósticos para la enfermedad de Chagas crónica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación de la respuesta al tratamiento</li> <li>Estratificación de riesgos para el tratamiento específico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nuevos métodos para la evaluación de quiénes necesitan tratamiento y quiénes han sido curados</li> </ul>
Pronóstico del mercado de diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mercado fragmentado con aceptación limitada de numerosas pruebas comerciales y desarrolladas en laboratorio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Representación de las necesidades de diagnóstico actuales y futuras por país</li> <li>Mayor colaboración entre actores clave</li> </ul>

## Panorama del mercado - Tratamiento

### Descripción actual del acceso al mercado

Benznidazol (nombre comercial: Abarax) es producida actualmente por dos empresas: la brasileña LAFEPE (Laboratório Farmacêutico de Pernambuco); y la empresa argentina Grupo Insud, propietaria de Chemo Group, Exeltis y de acciones en el Laboratorio Elea. El Grupo Insud distribuye Abarax en por lo menos 15 países, con excepción de Brasil, un mercado atendido por el fabricante nacional antes señalado. El precio del benznidazol varía según la región. Por lo general, se encuentra en el rango de US\$ 40 a US\$ 50 para un ciclo de tratamiento completo en países endémicos, y de US\$ 250 a US\$ 300 en países no endémicos. Se ha vendido más de

un millón de comprimidos de benznidazol en 2019, lo que representa más de 10.000 pacientes tratados. Las formulaciones pediátricas y para adultos de benznidazol están disponibles en toda América Latina. La formulación pediátrica está aprobada para niños entre 2 y 12 años de edad en los Estados Unidos. La Fundación Mundo Sano se ha comprometido a donar benznidazol de forma gratuita para el tratamiento de la enfermedad de Chagas congénita en aquellos países que solicitan apoyo a través de la colaboración conjunta de la OMS y la OPS. La ampliación hasta la fecha ha sido limitada, debido principalmente a las bajas tasas de detección de casos de la enfermedad de Chagas en recién nacidos.

Nifurtimox es actualmente producido por Bayer (Alemania) y Gador (Argentina). Bayer informó que ha proporcionado nifurtimox de forma gratuita en las últimas dos décadas a través de un programa con la OMS. En los últimos cinco años, ha realizado donaciones a 18 países endémicos, incluyendo un total de 1 millón de comprimidos en 2019. La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. está analizando una nueva formulación pediátrica para su uso en niños desde su nacimiento. Dado que el programa de Bayer es gratuito, la información de precios para nifurtimox actualmente no está disponible. Esta situación puede cambiar si el medicamento se registra en mercados privados, como en el caso de los Estados Unidos. Actualmente no hay información disponible acerca de la producción de nifurtimox de Gador.

Las cifras de distribución de benznidazol y nifurtimox indican que en 2019 entre 20.000 y 30.000 personas recibieron tratamiento para la enfermedad de Chagas, dato que se alinea con la estimación de menos del 1% de cobertura de tratamiento reportado en otras partes de este estudio.<sup>11</sup> No hay estimaciones disponibles sobre la proporción del total que representan los casos congénitos, pediátricos y de adultos. La OMS actualmente está trabajando en la recopilación de datos disponibles y proyecta publicar cifras adicionales sobre el tratamiento de la enfermedad de Chagas más adelante en 2020.

#### *Barreras de acceso al mercado y oportunidades*

Sobre la base de las opciones de tratamiento disponibles actualmente y los aportes de los actores clave, este panorama ha identificado varias barreras de acceso al mercado, necesidades y oportunidades potenciales (ver Tabla 3). Estas se dividen en tres áreas:

##### 1) Expansión de los tratamientos existentes

**Barreras de demanda y adopción:** En comparación con el número de personas con la enfermedad de Chagas, el número de personas que recibe tratamiento cada año es sorprendentemente bajo. Un conjunto de desafíos limita el alcance de los tratamientos actuales. Esta lista comienza con las bajas cifras de casos detectados, y luego se extiende a la escasa relación entre el diagnóstico y los programas de cuidado y tratamiento; la falta de voluntad política sustentable en torno a la enfermedad de Chagas frente a muchas prioridades de salud en competencia; y la limitada toma de conciencia de los proveedores y pacientes sobre la necesidad de detectar y tratar la enfermedad de Chagas. Una de las mayores dificultades es convencer a los pacientes para someterse a varios meses de tratamiento:

las estructuras de dosificación son complicadas; las personas pueden ser asintomáticas; la mayoría no sufrirá complicaciones; los fármacos pueden tener efectos secundarios adversos; y es poco probable que la mayoría de los pacientes con enfermedad crónica se curen, o incluso sepan si su tratamiento fue eficaz.

**Oportunidad:** Existen varias oportunidades para abordar las barreras en las áreas de demanda, acceso y aceptación del tratamiento: nuevas campañas educativas, datos sobre la eficacia del tratamiento con diferentes regímenes, y formulaciones de tratamiento con ciclos más cortos y fáciles de tolerar. Vincular las pruebas de diagnóstico con el tratamiento también es fundamental para reducir las pérdidas de seguimiento y demostrar cómo se pueden implementar los programas de diagnóstico y tratamiento en diferentes contextos geográficos.

## 2) Nuevos tratamientos para la enfermedad de Chagas

**Barreras de innovación y disponibilidad:** Los tratamientos actuales para la enfermedad de Chagas tienen sus limitaciones. Una persona que incluso ha sido diagnosticada y ha comenzado el tratamiento puede, finalmente, no cumplir con el régimen o no completar el tratamiento. Este es un problema, en especial, cuando las personas encargadas del cuidado carecen de recursos o medios para llevar a los bebés a los centros de salud para que reciban atención y tratamiento clínicos.<sup>6, 48</sup> Adicionalmente, como los regímenes de tratamiento actuales no se pueden usar durante el embarazo, su capacidad para prevenir la transmisión maternoinfantil es limitada. Finalmente, mientras en comparación con la enfermedad aguda, los casos de Chagas crónica tienen una mayor carga de enfermedad, en los casos agudos los tratamientos actuales presentan tasas de eficacia más bajas.

**Oportunidad:** Los tratamientos existentes se complementarían con nuevos medicamentos con características tales como tasas de curación más altas, mejor tolerabilidad y mejores perfiles de seguridad, especialmente si se formulan para su uso en mujeres embarazadas y niños. Regímenes de tratamiento más cortos de moléculas de tratamiento nuevas o existentes pueden abordar los desafíos de adherencia. Se ha sugerido un perfil de producto objetivo para los nuevos medicamentos para la enfermedad de Chagas que se utilizaría como punto de partida para identificar las características ideales de cualquier nuevo fármaco, incluida una alta eficacia contra todos los subtipos de *T. cruzi*.<sup>49</sup>

## 3) Pronóstico del mercado para el tratamiento de la enfermedad de Chagas:

**Barreras de suministro y distribución:** Con solo dos tratamientos disponibles y un número limitado de fabricantes en funcionamiento, el mercado actual de tratamientos ha sido un área de enfoque tanto para la OMS como para la OPS, y para las empresas farmacéuticas. La cantidad de personas tratadas y la cantidad de medicamentos suministrados han aumentado con el tiempo y las cadenas de suministro se han vuelto mucho más estables. A pesar de estos avances, la aceptación del tratamiento sigue siendo limitada y variable en diferentes países, debido a registros locales que caducan, las diferentes prioridades de los ministerios de salud y la escasa financiación para los programas de la enfermedad de Chagas.

## Oportunidad:

El pronóstico del mercado que puede representar mejor las necesidades de tratamiento actuales y futuras podría ayudar con los esfuerzos de ampliación, evitar la caducidad de los medicamentos no utilizados y ayudar a asegurar la disponibilidad y el acceso al tratamiento en cada país. Una estrecha colaboración entre los actores clave del programa de Chagas (fabricantes, grupos de compras, agencias de implementación, organismos de normalización) podría brindar la inteligencia de mercado necesaria para brindar apoyo a las metas de control adecuadas de la enfermedad de Chagas.

**TABLA 3** Barreras de acceso al mercado de tratamiento y oportunidades

Área	Barreras de acceso	Oportunidades
Expansión de tratamientos existentes	<ul style="list-style-type: none"><li>Falta de toma de conciencia</li><li>Brechas de la evidencia con respecto a los tratamientos actualmente disponibles</li><li>Superación de las barreras psicosociales frente al tratamiento</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Nuevas herramientas educativas</li><li>Datos sobre la eficacia de diferentes regímenes de tratamiento.</li></ul>
Nuevos tratamientos para la enfermedad de Chagas	<ul style="list-style-type: none"><li>Eficacia limitada para el tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica</li><li>Falta de habilidad para tratar a mujeres embarazadas hasta después del parto</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Fármacos con mayores tasas de curación para la enfermedad crónica</li><li>Tratamientos antiparasitarios seguros para el embarazo y para niños.</li><li>Ciclos más cortos, tratamientos más fáciles de tolerar</li></ul>
Pronóstico del mercado de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"><li>Uso limitado y variado de tratamientos actualmente disponibles</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Representación de las necesidades de tratamiento actuales y futuras por país</li><li>Mayor colaboración entre actores clave</li></ul>

# CONCLUSIÓN

Durante las últimas décadas, se han logrado avances significativos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. Sin embargo, aún queda mucho por hacer para cumplir las metas globales y regionales de eliminación de la enfermedad de Chagas y para poner fin a la transmisión materno-infantil de la enfermedad. Se estima que menos del 1% de personas infectadas con *T. cruzi* reciben diagnóstico y tratamiento, por lo que el mercado está abierto a la expansión de las tecnologías y tratamientos disponibles actualmente y a la introducción de innovaciones. Estos esfuerzos complementarán los continuos esfuerzos de prevención de la enfermedad de Chagas que se enfocan en el control de vectores. Las considerables consecuencias económicas y sanitarias de la enfermedad de Chagas, así como la carga de enfermedad desproporcionada en las comunidades pobres y marginadas, hacen que sea imperativo llamar la atención y la acción sobre esta enfermedad tropical desatendida. Una voluntad política renovada, junto con el compromiso de los financiadores y una mayor toma de conciencia de la enfermedad en todos los niveles de la sociedad, es fundamental para garantizar la prevención y eliminación de la enfermedad de Chagas y ampliar el alcance de los diagnósticos y tratamientos que salvan vidas.

# REFERENCIAS

1. Chagas disease. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)). Accessed January 29, 2020.
2. PAHO. Chagas disease. [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=article&id=10&Itemid=40743&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=10&Itemid=40743&lang=en). Accessed January 29, 2020.
3. PAHO. EMTCT Plus. 2017.
4. CDC. Chagas Disease. <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/index.html>. Published April 12, 2019. Accessed February 24, 2020.
5. Alonso-Padilla J, Cortés-Serra N, Pinazo MJ, et al. Strategies to enhance access to diagnosis and treatment for Chagas disease patients in Latin America. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(3):145-157. doi:10.1080/14787210.2019.1577731
6. Messenger LA, Bern C. Congenital Chagas disease: current diagnostics, limitations and future perspectives. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(5):415-421. doi:10.1097/QCO.0000000000000478
7. Picado A, Angheben A, Marchiol A, et al. Development of Diagnostics for Chagas Disease: Where Should We Put Our Limited Resources? *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(1):e0005148. doi:10.1371/journal.pntd.0005148
8. PATH. Diagnostic Gaps and Recommendations for Chagas Disease. <https://path.org/resources/diagnostic-gaps-chagas-disease/>. Accessed January 29, 2020.
9. Kratz JM. Drug discovery for chagas disease: A viewpoint. *Acta Trop*. 2019;198:105107. doi:10.1016/j.actatropica.2019.105107
10. Ribeiro V, Dias N, Paiva T, et al. Current trends in the pharmacological management of Chagas disease. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2019;12:7-17. doi:10.1016/j.ijpddr.2019.11.004
11. Ribeiro I, Sevcsik A-M, Alves F, et al. New, improved treatments for Chagas disease: from the R&D pipeline to the patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(7):e484. doi:10.1371/journal.pntd.0000484
12. PAHO. Diagnosis and Treatment of Chagas disease in 21 endemic countries: the Americas, 2010-2016. 2018.
13. PAHO. An integrated, Sustainable Framework to Elimination of Communicable Diseases in the Americas. 2019. <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/51106>.
14. WHO. Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical disease. A roadmap for implementation. 2012.
15. PAHO. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. Guidelines for

the diagnosis and treatment of Chagas disease. [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49653/9789275120439\\_eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49653/9789275120439_eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y). Published 2019. Accessed January 29, 2020.

16. Carlier Y, Altcheh J, Angheben A, et al. Congenital Chagas disease: Updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(10):e0007694. doi:10.1371/journal.pntd.0007694
17. Brenière SF, Waleckx E, Barnabé C. Over Six Thousand *Trypanosoma cruzi* Strains Classified into Discrete Typing Units (DTUs): Attempt at an Inventory. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(8):e0004792. doi:10.1371/journal.pntd.0004792
18. WHO. Anti-*Trypanosoma cruzi* Assays. 2010. [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/publications/anti\\_t\\_cruzi\\_assays.pdf](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/anti_t_cruzi_assays.pdf). Accessed February 4, 2020.
19. Brasil PEAA, De Castro L, Hasslocher-Moreno AM, Sangenis LHC, Braga JU. ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2010;10:337. doi:10.1186/1471-2334-10-337
20. Caicedo Díaz RA, Forsyth C, Bernal OA, et al. Comparative evaluation of immunoassays to improve access to diagnosis for Chagas disease in Colombia. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2019;87:100-108. doi:10.1016/j.ijid.2019.07.022
21. Brasil PEAA do, Castro R, Castro L de. Commercial enzyme-linked immunosorbent assay versus polymerase chain reaction for the diagnosis of chronic Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111(1):1-19. doi:10.1590/0074-02760150296
22. Afonso AM, Ebell MH, Tarleton RL. A systematic review of high quality diagnostic tests for Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(11):e1881. doi:10.1371/journal.pntd.0001881
23. Granjon E, Dichtel-Danjoy M-L, Saba E, Sabino E, Campos de Oliveira L, Zrein M. Development of a Novel Multiplex Immunoassay Multi-cruzi for the Serological Confirmation of Chagas Disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(4):e0004596. doi:10.1371/journal.pntd.0004596
24. Álvarez-Hernández DA do, Franyuti-Kelly GA, Díaz-López-Silva R, González-Chávez AM, González-Hermosillo-Cornejo D, Vázquez-López R. Chagas disease: Current perspectives on a forgotten disease. In: ; 2016. doi:10.1016/j.hgmx.2016.09.010
25. Pérez-Ayala A, Fradejas I, Rebollo L, Lora-Pablos D, Lizasoain M, Herrero-Martínez JM. Usefulness of the ARCHITECT Chagas® assay as a single test for the diagnosis of chronic Chagas disease. *Trop Med Int Health TM IH*. 2018;23(6):634-640. doi:10.1111/tmi.13063
26. Praast G, Herzogenrath J, Bernhardt S, Christ H, Sickinger E. Evaluation of the Abbott ARCHITECT Chagas prototype assay. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;69(1):74-81.

doi:10.1016/j.diagmicrobio.2010.08.019

27. Flores-Chavez MD, Sambri V, Schottstedt V, et al. Evaluation of the Elecsys Chagas Assay for Detection of *Trypanosoma cruzi*-Specific Antibodies in a Multicenter Study in Europe and Latin America. *J Clin Microbiol*. 2018;56(5). doi:10.1128/JCM.01446-17
28. Angheben A, Buonfrate D, Cruciani M, et al. Rapid immunochromatographic tests for the diagnosis of chronic Chagas disease in at-risk populations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(5):e0007271. doi:10.1371/journal.pntd.0007271
29. Messenger LA, Gilman RH, Verastegui M, et al. Toward Improving Early Diagnosis of Congenital Chagas Disease in an Endemic Setting. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017;65(2):268-275. doi:10.1093/cid/cix277
30. Mayta H, Romero YK, Pando A, et al. Improved DNA extraction technique from clot for the diagnosis of Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(1):e0007024. doi:10.1371/journal.pntd.0007024
31. Castro-Sesquen YE, Gilman RH, Galdos-Cardenas G, et al. Use of a novel chagas urine nanoparticle test (chunap) for diagnosis of congenital chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(10):e3211. doi:10.1371/journal.pntd.0003211
32. Castro-Sesquen YE, Gilman RH, Mejia C, et al. Use of a Chagas Urine Nanoparticle Test (Chunap) to Correlate with Parasitemia Levels in *T. cruzi*/HIV Co-infected Patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(2):e0004407. doi:10.1371/journal.pntd.0004407
33. Besuschio SA, Llano Murcia M, Benatar AF, et al. Analytical sensitivity and specificity of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) kit prototype for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in human blood samples. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7):e0005779. doi:10.1371/journal.pntd.0005779
34. Rivero R, Bisio M, Velázquez EB, et al. Rapid detection of *Trypanosoma cruzi* by colorimetric loop-mediated isothermal amplification (LAMP): A potential novel tool for the detection of congenital Chagas infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;89(1):26-28. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.012
35. Chatelain E. Chagas disease drug discovery: toward a new era. *J Biomol Screen*. 2015;20(1):22-35. doi:10.1177/1087057114550585
36. Sulleiro E, Muñoz-Calderon Aq, Schijman AG. Role of nucleic acid amplification assays in monitoring treatment response in chagas disease: Usefulness in clinical trials. *Acta Trop*. 2019;199:105120. doi:10.1016/j.actatropica.2019.105120
37. Torrico F, Gascon J, Ortiz L, 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):419-430. doi:10.1016/S1473-3099(17)30538-8

38. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, et al. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic *T. Cruzi* Carriers: The STOP-CHAGAS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):939-947. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.023
39. Álvarez MG, Hernández Y, Bertocchi G, et al. New Scheme of Intermittent Benznidazole Administration in Patients Chronically Infected with *Trypanosoma cruzi*: a Pilot Short-Term Follow-Up Study with Adult Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(2):833-837. doi:10.1128/AAC.00745-15
40. Sosa-Estani S, Viotti R, Segura EL. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104 Suppl 1:167-180. doi:10.1590/s0074-02762009000900023
41. Sicuri E, Muñoz J, Pinazo MJ, et al. Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non endemic area. *Acta Trop*. 2011;118(2):110-117. doi:10.1016/j.actatropica.2011.02.012
42. Requena-Méndez A, Bussion S, Aldasoro E, et al. Cost-effectiveness of Chagas disease screening in Latin American migrants at primary health-care centres in Europe: a Markov model analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(4):e439-e447. doi:10.1016/S2214-109X(17)30073-6
43. Verani JR, Seitz A, Gilman RH, et al. Geographic variation in the sensitivity of recombinant antigen-based rapid tests for chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80(3):410-415.
44. Egüez KE, Alonso-Padilla J, Terán C, et al. Rapid diagnostic tests duo as alternative to conventional serological assays for conclusive Chagas disease diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(4):e0005501. doi:10.1371/journal.pntd.0005501
45. Shah V, Ferrufino L, Gilman RH, et al. Field evaluation of the InBios Chagas detect plus rapid test in serum and whole-blood specimens in Bolivia. *Clin Vaccine Immunol CVI*. 2014;21(12):1645-1649. doi:10.1128/CI.00609-14
46. Alonso-Vega C, Billot C, Torrico F. Achievements and challenges upon the implementation of a program for national control of congenital Chagas in Bolivia: results 2004-2009. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(7):e2304. doi:10.1371/journal.pntd.0002304
47. Porrás AI, Yadon ZE, Altchek J, et al. Target Product Profile (TPP) for Chagas Disease Point-of-Care Diagnosis and Assessment of Response to Treatment. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(6):e0003697. doi:10.1371/journal.pntd.0003697
48. Carlier Y, Sosa-Estani S, Luquetti AO, Buekens P. Congenital Chagas disease: an update. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(3):363-368. doi:10.1590/0074-02760140405
49. Rao SPS, Barrett MP, Dranoff G, et al. Drug Discovery for Kinetoplastid Diseases: Future Directions. *ACS Infect Dis*. 2019;5(2):152-157. doi:10.1021/acsinfectdis.8b00298

# ANNEX IA. PRODUCT PROFILES OF COMMERCIALLY AVAILABLE RAPID DIAGNOSTIC TESTS\*

CHAGAS DETECT™ PLUS RAPID TEST	
<b>Manufacturer</b>	InBios International, Inc.
<b>Product Photo</b>	
PRODUCT SPECIFICATIONS	
<b>Intended Use Summary</b>	Rapid test for the detection of IgG antibodies to <i>Trypanosoma cruzi</i> , useful for diagnosis of Chagas disease
<b>Target User of Test</b>	Primary healthcare worker, Laboratory technician
<b>Target Population</b>	Persons under evaluation for chronic Chagas disease
<b>Level of Health System</b>	All levels, including clinic setting, field setting, and hospital-based laboratory
<b>Analyte/Biomarker Detected</b>	IgG antibodies to <i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>Materials provided</b>	Test devices, gold solution, chase buffer type A
<b>Materials required but not provided</b>	Microsafe capillary tubes or pipettor, timer, lancets or phlebotomy supplies, alcohol wipes, gauze
<b>Sample Type</b>	Whole blood, serum
<b>Sample Volume</b>	5 microliters
<b>Time to Result</b>	20 minutes
<b>Result Output</b>	Visible red line
<b>Protocol Complexity/ # of steps</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Add specimen to sample pad</li> <li>2. Add one drop of gold solution</li> <li>3. Wait 5 minutes</li> <li>4. Add one drop of chase buffer type A</li> <li>5. Read results in 15 minutes</li> </ol>
<b>Controls</b>	Visible internal red control line
<b>Shelf Life</b>	24 months
<b>Storage</b>	20-30°C

\* Several other RDTs in development have the potential to eliminate the need for multiple tests and are in the pipeline, but limited information is publicly available. This includes the RT-Bio two line cassette developed by Fiocruz and currently under review by ANVISA.

PRODUCT PERFORMANCE	
<b>Sensitivity/Specificity</b>	<p>-Product insert study 1: 100% sensitivity, 100% specificity in 200 negative matched serum and whole blood samples from US</p> <p>-Product insert study 2: 100% sensitivity, 100% specificity in 542 negative matched serum and whole blood samples from Chile</p> <p>-Product insert study 3: 96.6% sensitivity in 473 serum samples, and 97.0% sensitivity in 473 matched whole blood samples from persons previously diagnosed with Chagas disease in Chile</p> <p>-Product insert study 4: 100% sensitivity, 87.1% specificity in 108 serum samples from Bolivia, with 98.7% sensitivity, 96.8% specificity in 108 matched whole blood samples</p> <p>-Product insert study 5: 99.2% sensitivity, 96.7% specificity in 243 serum samples from pregnant women in Bolivia, with 95.1% sensitivity, 98.3% specificity in 243 matched whole blood samples</p> <p>-Product insert study 6: 100% sensitivity, 98.4% specificity in 200 pediatric serum samples from Bolivia</p> <p>-2014 published study: 96.2% sensitivity, 98.8% specificity in 388 whole blood samples and 99.3% sensitivity, 96.9% specificity in 585 serum samples from Bolivia<sup>1</sup></p> <p>-2017 published study: 100% sensitivity, 99.3% specificity in 342 serum samples from Bolivia<sup>2</sup></p> <p>-2019 published study: 98.4% sensitivity, 87.1% specificity in 685 whole blood samples from Bolivia<sup>3</sup></p> <p>-2019 published study: 97.4% sensitivity, 92.3% specificity in 800 plasma samples from US blood donors<sup>4</sup></p>
<b>Invalid Rate</b>	None reported
<b>Restrictions on Use</b>	Single use test, do not add excess gold solution, do not read results after 20 minutes of total test time
PRODUCT AVAILABILITY	
<b>Regulatory Status</b>	CE mark / US FDA clearance
<b>Other Country Registrations</b>	Information available from manufacturer on request
<b>Countries Where Available</b>	Information available from manufacturer on request
<b>Pricing</b>	Information available from manufacturer on request
REFERENCES	
<b>Data Sources</b>	Product insert, Peer-reviewed literature, Manufacturer input

1. Shah V, Ferrufino L, Gilman RH, et al. Field evaluation of the InBios Chagas detect plus rapid test in serum and whole-blood specimens in Bolivia. *Clin Vaccine Immunol CVI*. 2014;21(12):1645-1649. doi:10.1128/CVI.00609-14
2. Egüez KE, Alonso-Padilla J, Terán C, et al. Rapid diagnostic tests duo as alternative to conventional serological assays for conclusive Chagas disease diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(4):e0005501. doi:10.1371/journal.pntd.0005501
3. Lozano D, Rojas L, Méndez S, et al. Use of rapid diagnostic tests (RDTs) for conclusive diagnosis of chronic Chagas disease - field implementation in the Bolivian Chaco region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(12):e0007877. doi:10.1371/journal.pntd.0007877
4. Whitman JD, Bulman CA, Gunderson EL, et al. Chagas Disease Serological Test Performance in U.S. Blood Donor Specimens. *J Clin Microbiol*. 2019;57(12). doi:10.1128/JCM.01217-19

## CHAGAS STAT-PAK ASSAY

<b>Manufacturer</b>	Chembio Diagnostic Systems, Inc.
<b>Product Photo</b>	

### PRODUCT SPECIFICATIONS

<b>Intended Use Summary</b>	Screening test for the detection of antibodies to <i>Trypanosoma cruzi</i> , used in the diagnosis of Chagas disease
<b>Target User of Test</b>	Primary healthcare worker, Laboratory technician
<b>Target Population</b>	Persons under evaluation for chronic Chagas disease
<b>Level of Health System</b>	All levels, including clinic setting, field setting, and hospital-based laboratory
<b>Analyte/Biomarker Detected</b>	Antibodies to <i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>Materials provided</b>	Test devices, microsafe tubes for fingerstick whole blood, sample diluent
<b>Materials required but not provided</b>	Timer, sterile single use lancets or phlebotomy equipment, sterile alcohol swabs, pipettor for serum, plasma or venous whole blood, centrifuge for serum or plasma preparation
<b>Sample Type</b>	Whole blood, serum, plasma
<b>Sample Volume</b>	10 microliters – whole blood 5 microliters – serum, plasma
<b>Time to Result</b>	15 minutes
<b>Result Output</b>	Visible pink/purple line
<b>Protocol Complexity/ # of steps</b>	Add specimen to sample well Add six drops of diluent to sample well Read results in 15 minutes
<b>Controls</b>	Visible internal pink/purple control line
<b>Shelf Life</b>	24 months
<b>Storage</b>	8-30°C

### PRODUCT PERFORMANCE

<b>Sensitivity/Specificity</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Product insert study 1: 98.5% sensitivity, 96.0% specificity in 350 serum samples from Brazil</li> <li>-Product insert study 2: 100% sensitivity, 98.6% specificity from 352 serum samples from Honduras, Venezuela, Bolivia, and Argentina</li> <li>-Product insert study 3: 99.8% sensitivity, 100% specificity in 5998 serum samples from Honduras, El Salvador, and Nicaragua</li> <li>-2008 published study: 93.4% sensitivity, 99.0% specificity in 1913 fingerstick whole blood samples from Bolivia<sup>1</sup></li> <li>-2008 published study: 94.6% sensitivity, 99.0% specificity in 2495 umbilical cord blood samples in Argentina, Bolivia, Honduras, and Mexico<sup>2</sup></li> </ul>
--------------------------------	--

	<p>-2009 published study: 99.3% sensitivity, 100% specificity in 320 serum samples from Honduras<sup>3</sup></p> <p>-2009 published study: 87.5% sensitivity, 100% specificity in 93 serum samples from Bolivia; 26.6%-33.0% sensitivity (depending on user), 99.6% specificity in 332 serum samples from Peru<sup>4</sup></p> <p>-2009 published study: 94.7% sensitivity, 97.3% specificity in 2484 whole blood samples from Bolivia<sup>5</sup></p> <p>-2010 published study: 95.2% sensitivity, 99.9% specificity in whole blood and 96.0% sensitivity, 99.8% specificity in serum from 125 Latin-American migrants in Switzerland<sup>6</sup></p> <p>-2011 published study: 95.3% sensitivity, 99.5% specificity in 375 serum samples from Argentina<sup>7</sup></p> <p>-2014 published study: 87.2% sensitivity, 93.2% specificity in 424 serum samples from Japan, France, Spain, United States, Argentina, Brazil, Colombia, Costa Rica, and Mexico<sup>8</sup></p> <p>-2017 published study: 100% sensitivity, 99.3% specificity in 342 serum samples from Bolivia<sup>9</sup></p> <p>-2019 published study: 97.7% sensitivity, 97.4% specificity in 685 whole blood samples from Bolivia<sup>10</sup></p>
<b>Invalid Rate</b>	None reported
<b>Restrictions on Use</b>	Single use test, do not read results after 15 minutes or add excess sample volume
<b>PRODUCT AVAILABILITY</b>	
<b>Regulatory Status</b>	CE mark
<b>Country Registrations</b>	Colombia, Bolivia, Mexico, Peru, Guatemala, Honduras, El Salvador, Chile, Paraguay
<b>Countries Where Available</b>	Bolivia, Paraguay, Honduras, Chile
<b>Pricing</b>	US\$2.15/test, lowest price PAHO-Strategic Fund
<b>REFERENCES</b>	
<b>Data Sources</b>	Product insert, Peer-reviewed literature, Manufacturer input

- Roddy P, Goiri J, Flevaud L, et al. Field evaluation of a rapid immunochromatographic assay for detection of *Trypanosoma cruzi* infection by use of whole blood. *J Clin Microbiol.* 2008;46(6):2022-2027. doi:10.1128/JCM.02303-07
- Sosa-Estani S, Gamboa-León MR, Del Cid-Lemus J, et al. Use of a rapid test on umbilical cord blood to screen for *Trypanosoma cruzi* infection in pregnant women in Argentina, Bolivia, Honduras, and Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(5):755-759.
- Ji MJ, Noh JS, Cho BK, Cho YS, Kim SJ, Yoon BS. [Evaluation of SD BIOLINE Chagas Ab Rapid kit]. *Korean J Lab Med.* 2009;29(1):48-52. doi:10.3343/kjlm.2009.29.1.48
- Verani JR, Seitz A, Gilman RH, et al. Geographic variation in the sensitivity of recombinant antigen-based rapid tests for chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(3):410-415.
- Chippaux J-P, Santalla JA, Postigo JR, et al. Sensitivity and specificity of Chagas Stat-Pak test in Bolivia. *Trop Med Int Health TM IH.* 2009;14(7):732-735. doi:10.1111/j.1365-3156.2009.02288.x
- Chappuis F, Mauris A, Holst M, et al. Validation of a rapid immunochromatographic assay for diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection among Latin-American Migrants in Geneva, Switzerland. *J Clin Microbiol.* 2010;48(8):2948-2952. doi:10.1128/JCM.00774-10
- Barfield CA, Barney RS, Crudder CH, et al. A highly sensitive rapid diagnostic test for Chagas disease that utilizes a recombinant *Trypanosoma cruzi* antigen. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2011;58(3):814-817. doi:10.1109/TBME.2010.2087334
- Sánchez-Camargo CL, Albajar-Viñas P, Wilkins PP, et al. Comparative evaluation of 11 commercialized rapid diagnostic tests for detecting *Trypanosoma cruzi* antibodies in serum banks in areas of endemicity and nonendemicity. *J Clin Microbiol.* 2014;52(7):2506-2512. doi:10.1128/JCM.00144-14
- Egüez KE, Alonso-Padilla J, Terán C, et al. Rapid diagnostic tests duo as alternative to conventional serological assays for conclusive Chagas disease diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(4):e0005501. doi:10.1371/journal.pntd.0005501
- Lozano D, Rojas L, Méndez S, et al. Use of rapid diagnostic tests (RDTs) for conclusive diagnosis of chronic Chagas disease - field implementation in the Bolivian Chaco region. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(12):e0007877. doi:10.1371/journal.pntd.0007877

**ONESTEP CHAGAS RAPIDIP™ INSTATEST**

<b>Manufacturer</b>	Cortez Diagnostics
<b>PRODUCT SPECIFICATIONS</b>	
<b>Intended Use Summary</b>	Detection of antibodies to <i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>Target User of Test</b>	Laboratory technician
<b>Target Population</b>	Persons under evaluation for chronic Chagas disease
<b>Level of Health System</b>	Laboratory setting
<b>Analyte/Biomarker Detected</b>	Antibodies to <i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>Materials provided</b>	Test devices, chase buffer
<b>Materials required but not provided</b>	Pipettor, timer, test tubes, alcohol wipes, phlebotomy supplies, centrifuge
<b>Sample Type</b>	Whole blood, Serum
<b>Sample Volume</b>	20 microliters of whole blood 10 microliters of serum
<b>Time to Result</b>	10 minutes
<b>Result Output</b>	Visible red line
<b>Protocol Complexity/ # of steps</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Add sample to test strip area beneath arrow</li><li>2. Add 3-4 drops of chase buffer into test tube</li><li>3. Place test strip into test tube</li><li>4. Read results in 10 minutes</li></ol>
<b>Controls</b>	Visible red internal control line
<b>Shelf Life</b>	
<b>Storage</b>	20-30°C
<b>PRODUCT PERFORMANCE</b>	
<b>Sensitivity/Specificity</b>	
<b>Invalid Rate</b>	
<b>Restrictions on Use</b>	Single use test, do not read results after more than 15 minutes
<b>PRODUCT AVAILABILITY</b>	
<b>Regulatory Status</b>	CE mark
<b>Other Country Registrations</b>	
<b>Countries Where Available</b>	
<b>Pricing</b>	
<b>REFERENCES</b>	
<b>Data Sources</b>	Product insert

<b>ONSITE CHAGAS AB COMBO RAPID TEST</b>	
<b>Manufacturer</b>	CTK Biotech
<b>PRODUCT SPECIFICATIONS</b>	
<b>Intended Use Summary</b>	Detection of IgG antibodies to <i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>Target User of Test</b>	Primary healthcare worker, Laboratory technician
<b>Target Population</b>	Persons under evaluation for chronic Chagas disease
<b>Level of Health System</b>	All levels, including clinic setting, field setting, and hospital-based laboratory
<b>Analyte/Biomarker Detected</b>	IgG antibodies to <i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>Materials provided</b>	Test devices, droppers, sample diluent
<b>Materials required but not provided</b>	Timer, lancets or phlebotomy supplies, alcohol wipes
<b>Sample Type</b>	Whole blood, serum, plasma
<b>Sample Volume</b>	40-50 microliters of whole blood 20 microliters of serum or plasma
<b>Time to Result</b>	15 minutes
<b>Result Output</b>	Visible coloured line
<b>Protocol Complexity/ # of steps</b>	
<b>Controls</b>	Visible coloured internal control line
<b>Shelf Life</b>	
<b>Storage</b>	2-30°C
<b>PRODUCT PERFORMANCE</b>	
<b>Sensitivity/Specificity</b>	-Product insert study 1: 92.9% sensitivity, 100% specificity -2009 published study: 97.9% sensitivity, 98.8% specificity in 320 serum samples from Honduras <sup>1</sup> -2014 published study: 90.1% sensitivity, 91% specificity in 424 serum samples from Japan, France, Spain, United States, Argentina, Brazil, Colombia, Costa Rica, and Mexico <sup>2</sup>
<b>Invalid Rate</b>	None reported
<b>Restrictions on Use</b>	Single use test
<b>PRODUCT AVAILABILITY</b>	
<b>Regulatory Status</b>	CE mark
<b>Other Country Registrations</b>	
<b>Countries Where Available</b>	
<b>Pricing</b>	
<b>REFERENCES</b>	
<b>Data Sources</b>	Manufacturer website, Peer-reviewed literature

1. Ji MJ, Noh JS, Cho BK, Cho YS, Kim SJ, Yoon BS. [Evaluation of SD BIOLINE Chagas Ab Rapid kit]. Korean J Lab Med. 2009;29(1):48-52. doi:10.3343/kjlm.2009.29.1.48
2. Sánchez-Camargo CL, Albajar-Viñas P, Wilkins PP, et al. Comparative evaluation of 11 commercialized rapid diagnostic tests for detecting *Trypanosoma cruzi* antibodies in serum banks in areas of endemicity and nonendemicity. J Clin Microbiol. 2014;52(7):2506-2512. doi:10.1128/JCM.00144-14

<b>SD BIOLINE CHAGAS AB RAPID TEST</b>	
<b>Manufacturer</b>	Abbott
<b>PRODUCT SPECIFICATIONS</b>	
<b>Intended Use Summary</b>	Screening test for the detection of antibodies to <i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>Target User of Test</b>	Primary healthcare worker, Laboratory technician
<b>Target Population</b>	Persons under evaluation for chronic Chagas disease
<b>Level of Health System</b>	Clinics and laboratories
<b>Analyte/Biomarker Detected</b>	Antibodies to <i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>Materials provided</b>	Test devices
<b>Materials required but not provided</b>	Pipettor, timer, phlebotomy supplies, alcohol wipes
<b>Sample Type</b>	Whole blood, serum, plasma
<b>Sample Volume</b>	100 microliters
<b>Time to Result</b>	15 minutes
<b>Result Output</b>	Visible coloured line
<b>Protocol Complexity/ # of steps</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Add specimen to sample well</li> <li>2. Read results in 15 minutes</li> </ol>
<b>Controls</b>	Visible coloured internal control line
<b>Shelf Life</b>	24 months
<b>Storage</b>	1-30°C
<b>PRODUCT PERFORMANCE</b>	
<b>Sensitivity/Specificity</b>	<p>-Product insert study 1: 99.3% sensitivity, 100% specificity in 280 samples from Honduras</p> <p>-2014 published study: 90.7% sensitivity, 94% specificity in 424 serum samples from Japan, France, Spain, United States, Argentina, Brazil, Colombia, Costa Rica, and Mexico<sup>1</sup></p>
<b>Invalid Rate</b>	None reported
<b>Restrictions on Use</b>	Single use test, do not read results after 15 minutes
<b>PRODUCT AVAILABILITY</b>	
<b>Regulatory Status</b>	CE mark
<b>Other Country Registrations</b>	
<b>Countries Where Available</b>	Brazil, Argentina, Colombia, Mexico
<b>Pricing</b>	
<b>REFERENCES</b>	
<b>Data Sources</b>	Product insert, Peer-reviewed literature, Manufacturer input

1. Sánchez-Camargo CL, Albajar-Viñas P, Wilkins PP, et al. Comparative evaluation of 11 commercialized rapid diagnostic tests for detecting *Trypanosoma cruzi* antibodies in serum banks in areas of endemicity and nonendemicity. J Clin Microbiol. 2014;52(7):2506-2512. doi:10.1128/JCM.00144-14

<b>SERODIA CHAGAS TEST</b>	
<b>Manufacturer</b>	Fujirebio
<b>PRODUCT SPECIFICATIONS</b>	
<b>Intended Use Summary</b>	Particle agglutination <i>Trypanosoma cruzi</i> antibody test
<b>Target User of Test</b>	Laboratory technician
<b>Target Population</b>	Persons under evaluation for chronic Chagas disease
<b>Level of Health System</b>	Laboratory setting
<b>Analyte/Biomarker Detected</b>	Antibodies to <i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>Materials provided</b>	
<b>Materials required but not provided</b>	
<b>Sample Type</b>	
<b>Sample Volume</b>	25 microliters
<b>Time to Result</b>	120 minutes
<b>Result Output</b>	Visible particle agglutination
<b>Protocol Complexity/ # of steps</b>	
<b>Controls</b>	
<b>Shelf Life</b>	
<b>Storage</b>	2-8°C
<b>PRODUCT PERFORMANCE</b>	
<b>Sensitivity/Specificity</b>	-2014 published study: 94.2% sensitivity, 94.7% specificity in 424 serum samples from Japan, France, Spain, United States, Argentina, Brazil, Colombia, Costa Rica, and Mexico <sup>1</sup>
<b>Invalid Rate</b>	
<b>Restrictions on Use</b>	Single use test
<b>PRODUCT AVAILABILITY</b>	
<b>Regulatory Status</b>	Not CE marked
<b>Other Country Registrations</b>	
<b>Countries Where Available</b>	Argentina only
<b>Pricing</b>	
<b>REFERENCES</b>	
<b>Data Sources</b>	Manufacturer website, Peer-reviewed literature

1. Sánchez-Camargo CL, Albajar-Viñas P, Wilkins PP, et al. Comparative evaluation of 11 commercialized rapid diagnostic tests for detecting *Trypanosoma cruzi* antibodies in serum banks in areas of endemicity and nonendemicity. J Clin Microbiol. 2014;52(7):2506-2512. doi:10.1128/JCM.00144-14

## SIMPLE CHAGAS WB TEST

<b>Manufacturer</b>	Operon
<b>Product Photo</b>	
<b>PRODUCT SPECIFICATIONS</b>	
<b>Intended Use Summary</b>	Detection of antibodies specific to <i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>Target User of Test</b>	Primary healthcare worker, Laboratory technician
<b>Target Population</b>	Persons under evaluation for chronic Chagas disease
<b>Level of Health System</b>	All levels, including clinic setting, field setting, and hospital-based laboratory
<b>Analyte/Biomarker Detected</b>	Antibodies to <i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>Materials provided</b>	Test devices, lancets, blood collection pipette, dilution buffer
<b>Materials required but not provided</b>	Timer, alcohol wipes
<b>Sample Type</b>	Whole blood, Serum, Plasma
<b>Sample Volume</b>	25 microliters of whole blood 125 microliters of a 1:15 dilution of serum
<b>Time to Result</b>	10 minutes
<b>Result Output</b>	Visible red line
<b>Protocol Complexity/ # of steps</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Add sample to circular window</li> <li>2. Wait 30-60 seconds</li> <li>3. Add two drops of dilution buffer</li> <li>4. Read results in 10 minutes</li> </ol>
<b>Controls</b>	Visible blue internal control line
<b>Shelf Life</b>	
<b>Storage</b>	2-30°C

PRODUCT PERFORMANCE	
<b>Sensitivity/Specificity</b>	<p>-Product insert study 1: 94% sensitivity, 96% specificity in 92 blood samples in Spain</p> <p>-Product insert study 2: 93.2% sensitivity, 99.1% specificity in 501 blood samples in Spain</p> <p>-2011 published study: 86.3% sensitivity, 94.4% specificity in 276 fingerprick blood samples from Latin American migrants in Spain<sup>1</sup></p> <p>-2012 published study: 91.5% sensitivity, 93.6% specificity in 282 venous blood samples, and 86.4% sensitivity, 95% specificity in finger-prick blood samples from Latin American migrants in Spain<sup>2</sup></p> <p>-2014 published study: 84.9% sensitivity, 70.7% specificity in 424 serum samples from Japan, France, Spain, United States, Argentina, Brazil, Colombia, Costa Rica, and Mexico<sup>3</sup></p>
<b>Invalid Rate</b>	None reported
<b>Restrictions on Use</b>	Single use test, follow test timing, do not submerge test into the blue area of the test strip
PRODUCT AVAILABILITY	
<b>Regulatory Status</b>	CE mark
<b>Other Country Registrations</b>	
<b>Countries Where Available</b>	
<b>Pricing</b>	
REFERENCES	
<b>Data Sources</b>	Product insert, Peer-reviewed literature

1. Navarro M, Perez-Ayala A, Guionnet A, et al. Targeted screening and health education for Chagas disease tailored to at-risk migrants in Spain, 2007 to 2010. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2011;16(38). doi:10.2807/ese.16.38.19973-en
2. Flores-Chavez M, Cruz I, Nieto J, et al. Sensitivity and specificity of an operon immunochromatographic test in serum and whole-blood samples for the diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection in Spain, an area of nonendemicity. *Clin Vaccine Immunol CVI.* 2012;19(9):1353-1359. doi:10.1128/CVI.00227-12
3. Sánchez-Camargo CL, Albajar-Viñas P, Wilkins PP, et al. Comparative evaluation of 11 commercialized rapid diagnostic tests for detecting *Trypanosoma cruzi* antibodies in serum banks in areas of endemicity and nonendemicity. *J Clin Microbiol.* 2014;52(7):2506-2512. doi:10.1128/JCM.00144-14

## STICK CHAGAS TEST

<b>Manufacturer</b>	Operon
<b>Product Photo</b>	
<b>PRODUCT SPECIFICATIONS</b>	
<b>Intended Use Summary</b>	Detection of antibodies specific to <i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>Target User of Test</b>	Laboratory technician
<b>Target Population</b>	Persons under evaluation for chronic Chagas disease
<b>Level of Health System</b>	Laboratory setting
<b>Analyte/Biomarker Detected</b>	Antibodies to <i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>Materials provided</b>	Test devices, dilution buffer
<b>Materials required but not provided</b>	Pipettor, tubes, timer, alcohol wipes, phlebotomy supplies, centrifuge
<b>Sample Type</b>	Serum
<b>Sample Volume</b>	150 microliters of a 1:15 dilution of serum
<b>Time to Result</b>	10 minutes
<b>Result Output</b>	Visible red line
<b>Protocol Complexity/ # of steps</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prepare 1:15 dilution of serum by adding 35 microliters of serum to 500 microliters of dilution buffer</li> <li>2. Place the test vertically in the diluted serum</li> <li>3. Read results in 10 minutes</li> </ol>
<b>Controls</b>	Visible blue internal control line
<b>Shelf Life</b>	
<b>Storage</b>	8-25°C

PRODUCT PERFORMANCE	
<b>Sensitivity/Specificity</b>	<p>-Product insert study 1: 94.5% sensitivity, 88.9% specificity in 265 serum samples from persons possibly affected by Chagas disease</p> <p>-Product insert study 2: 100% sensitivity, 91.9% specificity in 329 serum samples from blood banks and from persons suspected to have Chagas disease in Spain</p> <p>-Product insert study 3: 93.3% sensitivity, 97% specificity in 265 serum samples from Brazil</p> <p>-Product insert study 4: 98.8% sensitivity, 96.2% specificity in 1143 serum samples from Brazil</p> <p>-Product insert study 5: 91% specificity in 100 serum samples from persons with various diseases, &gt;99% specificity in 49 serum samples from healthy persons</p> <p>-2012 published study: 100% sensitivity, 97.9% specificity in 251 well-characterized serum samples, and 100% sensitivity, 91.6% specificity in 450 uncharacterized serum samples from Latin American migrants in Spain<sup>1</sup></p>
<b>Invalid Rate</b>	None reported
<b>Restrictions on Use</b>	Single use test, follow test timing, do not submerge test into the blue area of the test strip
PRODUCT AVAILABILITY	
<b>Regulatory Status</b>	CE mark
<b>Other Country Registrations</b>	
<b>Countries Where Available</b>	
<b>Pricing</b>	
REFERENCES	
<b>Data Sources</b>	Product insert, Peer-reviewed literature

1. Flores-Chavez M, Cruz I, Nieto J, et al. Sensitivity and specificity of an operon immunochromatographic test in serum and whole-blood samples for the diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection in Spain, an area of nonendemicity. Clin Vaccine Immunol CVI. 2012;19(9):1353-1359. doi:10.1128/CVI.00227-12

## WL CHECK CHAGAS TEST

<b>Manufacturer</b>	Wiener Lab
<b>Product Photo</b>	
<b>PRODUCT SPECIFICATIONS</b>	
<b>Intended Use Summary</b>	Rapid test for the detection of antibodies to antibodies to <i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>Target User of Test</b>	Primary healthcare worker, Laboratory technician
<b>Target Population</b>	Persons under evaluation for Chagas disease
<b>Level of Health System</b>	All levels, including clinic setting, field setting, and hospital-based laboratory
<b>Analyte/Biomarker Detected</b>	Antibodies to <i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>Materials provided</b>	Test devices, sodium phosphate buffer, capillary whole blood sample collection device (in some kit sizes)
<b>Materials required but not provided</b>	Pipettor, timer, lancets or phlebotomy supplies, alcohol wipes, gauze
<b>Sample Type</b>	Whole blood, serum, plasma
<b>Sample Volume</b>	40 microliters
<b>Time to Result</b>	25-35 minutes
<b>Result Output</b>	Visible pink/purple red line
<b>Protocol Complexity/ # of steps</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Add specimen to sample well</li> <li>2. Wait 10-15 seconds</li> <li>3. Add three drops of buffer</li> <li>4. Read results in 25-35 minutes</li> </ol>
<b>Controls</b>	Visible internal pink/purple red control line
<b>Shelf Life</b>	18 months
<b>Storage</b>	2-30°C

PRODUCT PERFORMANCE	
<b>Sensitivity/Specificity</b>	<p>-Product insert study 1: 93.9% sensitivity in panel of 326 positive samples</p> <p>-Product insert study 2: 94.0% sensitivity in 83 positive samples from children in endemic areas</p> <p>-Product insert study 3: 98.6% sensitivity in panel of 72 positive samples</p> <p>-Product insert study 4: 100% sensitivity in panel of 106 positive plasma samples and 91.5% sensitivity in 106 matched whole blood samples</p> <p>-Product insert study 5: 97.9% specificity in 1419 serum, plasma, and whole blood samples</p> <p>-Product insert study 6: 98.1% specificity in 313 blood bank samples</p> <p>-2014 published study: 88.7% sensitivity, 97% specificity in 424 serum samples from Japan, France, Spain, United States, Argentina, Brazil, Colombia, Costa Rica, and Mexico<sup>1</sup></p> <p>-2014 published study: 87.3% sensitivity, 98.8% specificity in 241 whole blood samples and 95.7% sensitivity, 100% specificity in 238 serum samples in Argentina<sup>2</sup></p>
<b>Invalid Rate</b>	None reported
<b>Restrictions on Use</b>	Single use test, do not read results after 35 minutes
PRODUCT AVAILABILITY	
<b>Regulatory Status</b>	CE mark
<b>Other Country Registrations</b>	
<b>Countries Where Available</b>	
<b>Pricing</b>	
REFERENCES	
<b>Data Sources</b>	Product insert, Peer-reviewed literature, Manufacturer input

1. Sánchez-Camargo CL, Albajar-Viñas P, Wilkins PP, et al. Comparative evaluation of 11 commercialized rapid diagnostic tests for detecting *Trypanosoma cruzi* antibodies in serum banks in areas of endemicity and nonendemicity. *J Clin Microbiol.* 2014;52(7):2506-2512. doi:10.1128/JCM.00144-14
2. Mendicino D, Stafuza M, Colussi C, Barco M del, Streiger M, Moretti E. Diagnostic reliability of an immunochromatographic test for Chagas disease screening at a primary health care centre in a rural endemic area. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014;109(8):984-988. doi:10.1590/0074-0276140153

# ANNEX IB. PRODUCT PROFILES OF OTHER COMMERCIALY AVAILABLE DIAGNOSTIC METHODS

LABORATORY-BASED SEROLOGICAL TESTS	
<b>Test Examples (Manufacturer)</b>	Architect Chagas, ESA Chagas (Abbott) Bioelisa Chagas (BioKit) Chagas ELISA (Vircell) Chagas IgG ELISA CE (CTK Biotech) Chagas III (Bios Chile) Chagatek (Lemos) Chagatest (Wiener) Elecsys Chagas (Roche) Hemagen Chagas Kit (Hemagen) Immunocom II (Orgenics) Novalisa Chagas (NovaTec) Pathozyme Chagas (Omega)
COMMON PRODUCT CHARACTERISTICS	
<b>Intended Use</b>	Detection of IgG antibodies to <i>T. cruzi</i> , typically to aid in the diagnosis of chronic Chagas disease
<b>Target user of test</b>	Laboratory technician
<b>Target Population</b>	Persons under evaluation for chronic Chagas disease
<b>Setting</b>	Hospital-based laboratory
<b>Analyte/Biomarker Detected</b>	IgG antibodies to various <i>T. cruzi</i> antigens
<b>Equipment/Components</b>	ELISA instrument and test kits (both automated and non-automated systems are available)
<b>Sample Type(s)</b>	Serum, Plasma
<b>Sample Volume</b>	5-20 microliters
<b>Test Capacity</b>	96 samples (most common)
<b>Time to Result</b>	Hours
<b>Result Output</b>	Qualitative, Quantitative (signal/cutoff ratios)
<b>Protocol Complexity</b>	Moderate complexity lab test
<b>Infrastructure Requirements</b>	Clinical laboratory

<b>Controls</b>	Positive and negative kit controls
<b>Shelf Life</b>	1-2 years
<b>Storage</b>	Refrigeration
<b>Regulatory Status</b>	CE mark
<b>Pricing</b>	As low as a few dollars per test, plus cost of instrumentation and maintenance
<b>REFERENCES</b>	
<b>Data Sources</b>	Product inserts, Scientific literature

Note: Since the majority of the tests listed are test kits that can be run on various immunoassay instruments, individual product profiles are not provided, as laboratories will need to verify product performance and characteristics based on the instrument they are using.

1. WHO. Anti-*Trypanosoma cruzi* Assays. 2010. [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/publications/anti\\_t\\_cruzi\\_assays.pdf](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/anti_t_cruzi_assays.pdf). Accessed February 4, 2020.
2. PATH. Diagnostic Gaps and Recommendations for Chagas Disease. 2016. <https://path.org/resources/diagnostic-gaps-chagas-disease/>. Accessed January 29, 2020.
3. Afonso AM, Ebell MH, Tarleton RL. A systematic review of high quality diagnostic tests for Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(11):e1881. doi:10.1371/journal.pntd.0001881
4. Álvarez-Hernández DA do, Franyuti-Kelly GA, Díaz-López-Silva R, González-Chávez AM, González-Hermosillo-Cornejo D, Vázquez-López R. Chagas disease: Current perspectives on a forgotten disease. *Rev Med Hosp Gen Mex*; 2016. doi:10.1016/j.hgmx.2016.09.010
5. Brasil PEAA do, Castro R, Castro L de. Commercial enzyme-linked immunosorbent assay versus polymerase chain reaction for the diagnosis of chronic Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111(1):1-19. doi:10.1590/0074-02760150296

## MOLECULAR TESTS\*

### Test Examples (Manufacturer)

RealCycler CHAG (Emelca)  
 RealStar Chagas PCR (Altona)  
 Tryanosoma cruzi Real-Time PCR Detection Kit (Viasure)

### COMMON PRODUCT CHARACTERISTICS

<b>Intended Use</b>	Detection of <i>T. cruzi</i> DNA, typically to aid in the diagnosis of acute or congenital Chagas disease
<b>Target user of test</b>	Laboratory technician
<b>Target Population</b>	Persons under evaluation for acute/congenital Chagas disease
<b>Setting</b>	Hospital-based laboratory
<b>Analyte/Biomarker Detected</b>	<i>T. cruzi</i> DNA sequences
<b>Equipment/Components</b>	PCR instrumentation, DNA extraction methods, and Chagas test kits (no automated systems currently available)
<b>Sample Type(s)</b>	Extracted DNA from blood
<b>Sample Volume</b>	5-20 microliters of extracted DNA
<b>Test Capacity</b>	Typically 24-96 samples, dependent on PCR instrument used
<b>Time to Result</b>	Several Hours
<b>Result Output</b>	Qualitative
<b>Protocol Complexity</b>	High complexity molecular lab training required
<b>Infrastructure Requirements</b>	Molecular diagnostics laboratory
<b>Controls</b>	Positive and negative controls
<b>Shelf Life</b>	1-2 years
<b>Storage</b>	Refrigeration required (2-8°C)
<b>Regulatory Status</b>	CE mark
<b>Pricing</b>	Typically \$5-\$50 per test plus cost of instrumentation and maintenance

### REFERENCES

**Data Sources** Product inserts, Scientific literature

Note: Since the tests listed are test kits that can be run on various PCR instruments, individual product profiles are not provided, as laboratories will need to verify product performance and characteristics based on the instrument they are using.

1. PATH. Diagnostic Gaps and Recommendations for Chagas Disease. 2016. <https://path.org/resources/diagnostic-gaps-chagas-disease/>. Accessed January 29, 2020.
2. Afonso AM, Ebell MH, Tarleton RL. A systematic review of high quality diagnostic tests for Chagas disease. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(11):e1881. doi:10.1371/journal.pntd.0001881
3. Álvarez-Hernández DA do, Franyuti-Kelly GA, Díaz-López-Silva R, González-Chávez AM, González-Hermosillo-Cornejo D, Vázquez-López R. Chagas disease: Current perspectives on a forgotten disease. Rev Med Hosp Gen Mex; 2016. doi:10.1016/j.hgmx.2016.09.010
4. Brasil PEAA do, Castro R, Castro L de. Commercial enzyme-linked immunosorbent assay versus polymerase chain reaction for the diagnosis of chronic Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2016;111(1):1-19. doi:10.1590/0074-02760150296

\* Several other molecular methods are in development and have the potential to increase access to testing, particularly at the point-of-care, but limited information is publicly available.

# ANNEX 2. PRODUCT PROFILES OF COMMERCIALY AVAILABLE TREATMENT METHODS

<b>BENZNIDAZOLE</b>	
<b>Manufacturer(s)</b>	Grupo Insud (Chemo Group, Exeltis, Laboratorio Elea), LAFEPE (Brazil only)
<b>PRODUCT SPECIFICATIONS</b>	
<b>Intended Use</b>	Treatment of Chagas disease
<b>Target Population</b>	Paediatric and Adult patients
<b>Available Dosages</b>	12.5mg, 100mg
<b>Treatment Regimens</b>	Weight-based dosing, twice a day, for 60 days
<b>Adverse Drug Reactions</b>	Allergic dermatitis, Peripheral Neuropathy, Weight loss, Insomnia and bone marrow suppression
<b>Country Availability</b>	Distributed in over 15 countries from 2015-2019
<b>Pricing</b>	Estimated \$40-50 for full treatment course in endemic regions, \$250-\$350 in non-endemic regions
<b>Procurement</b>	Purchased through local distributors Donation programme for congenital Chagas
<b>REFERENCES</b>	
<b>Data Sources</b>	Product insert, Manufacturer input, Peer-reviewed literature

1. Álvarez-Hernández DA do, Franyuti-Kelly GA, Díaz-López-Silva R, González-Chávez AM, González-Hermosillo-Cornejo D, Vázquez-López R. Chagas disease: Current perspectives on a forgotten disease. *Rev Med Hosp Gen Mex*; 2016. doi:10.1016/j.hgmx.2016.09.010
2. Kratz JM. Drug discovery for chagas disease: A viewpoint. *Acta Trop*. 2019;198:105107. doi:10.1016/j.actatropica.2019.105107
3. Ribeiro V, Dias N, Paiva T, et al. Current trends in the pharmacological management of Chagas disease. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2019;12:7-17. doi:10.1016/j.ijpddr.2019.11.004

<b>NIFURTIMOX</b>	
<b>Manufacturer(s)</b>	Bayer, Gador (Argentina only)
<b>PRODUCT SPECIFICATIONS</b>	
<b>Intended Use</b>	Treatment of Chagas disease
<b>Target Population</b>	Paediatric and Adult patients
<b>Available Dosages</b>	30mg, 120mg
<b>Treatment Regimens</b>	Weight-based dosing, 3-4 times a day, for 60-90 days
<b>Adverse Drug Reactions</b>	Weight loss, Polyneuropathy, Nausea, Vomiting, Headache, Dizziness
<b>Country Availability</b>	Distributed in over 15 countries from 2015-2019
<b>Pricing</b>	Free of charge, via Bayer donation programme through WHO
<b>Procurement</b>	Worldwide donation programme (Bayer)
<b>REFERENCES</b>	
<b>Data Sources</b>	Product insert, Manufacturer input, Peer-reviewed literature

1. Álvarez-Hernández DA do, Franyuti-Kelly GA, Díaz-López-Silva R, González-Chávez AM, González-Hermosillo-Cornejo D, Vázquez-López R. Chagas disease: Current perspectives on a forgotten disease. *Rev Med Hosp Gen Mex*; 2016. doi:10.1016/j.hgmx.2016.09.010
2. Kratz JM. Drug discovery for chagas disease: A viewpoint. *Acta Trop*. 2019;198:105107. doi:10.1016/j.actatropica.2019.105107
3. Ribeiro V, Dias N, Paiva T, et al. Current trends in the pharmacological management of Chagas disease. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2019;12:7-17. doi:10.1016/j.ijpddr.2019.11.004







