

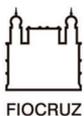
Panorama Tecnológico de los Productos de Diagnóstico para la Enfermedad de Chagas

Desafíos en el diagnóstico de pacientes con riesgo de infección crónica en América Latina



Panorama Tecnológico

21 diciembre 2022



Panorama Tecnológico de los Productos de Diagnóstico para la Enfermedad de Chagas

Este informe fue desarrollado por FIND para cumplir con uno de los objetivos de FIND dentro del consorcio CUIDA Chagas. Nos gustaría agradecer a todos aquellos que contribuyeron al desarrollo y revisión de este panorama tecnológico:

Escritores principales

Laura C. Bohorquez (FIND)

Sophie Crettaz (FIND)

Alejandra Viviescas (SupportAdvisors Consulting Group, Colombia)

Revisores

Andrea Silvestre (consorcio CUIDA Chagas)

Debbie Vermeij (consorcio CUIDA Chagas)

Kavi Ramjeet (FIND)

Maël Redard-Jacot (FIND)

Marta Fernandez (FIND)

Sharon Saacks (FIND)

Thierry Ramos (FIND)

Correctores de estilo

Beatrice Gordis (FIND)

Adam Bodley-Tickell (IF Editing, Reino Unido)

Diseño

El informe ha sido diseñado por Minthical.

Aviso Legal

Aunque se han realizado todos los esfuerzos para garantizar que el panorama actual proporcione una descripción general precisa y completa de las herramientas de diagnóstico para la enfermedad de Chagas, es posible que no se hayan identificado algunos dispositivos.

La mención de compañías específicas o de productos de ciertos fabricantes no implica que FIND, el consorcio CUIDA Chagas o cualquier organización de ayuda humanitaria global o individuo involucrado en la definición del alcance y el contenido de este informe los respalde o recomiende.

El material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ya sea expresa o implícita. La responsabilidad de la interpretación y el uso del material recae en el lector. En ningún caso FIND, ni el consorcio CUIDA Chagas, serán responsables por daños derivados de su uso por un tercero.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a los colaboradores, investigadores y representantes de los distintos fabricantes por su tiempo y disponibilidad para compartir información.

Financiamiento

Este trabajo fue apoyado por Unitaid y el Ministerio de Salud de Brasil.

Acerca del Proyecto CUIDA Chagas

El proyecto CUIDA Chagas (“Comunidades Unidas para la Innovación, el Desarrollo y la Atención de la enfermedad de Chagas”) es patrocinado por Unitaid y el Ministerio de Salud de Brasil. El consorcio CUIDA Chagas está liderado por la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz) de Brasil e incluye otras organizaciones gubernamentales como el Instituto Nacional de Laboratorios de Salud “Néstor Morales Villazón” (INLASA) de Bolivia, el Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia y el Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (SENEPA) de Paraguay, y la organización no gubernamental internacional FIND. El consorcio CUIDA Chagas tiene como objetivo contribuir a la eliminación de la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas ampliando y mejorando el acceso al diagnósticos, tratamiento y atención integral, a través de enfoques innovadores y sostenibles en Bolivia, Brasil, Colombia y Paraguay. Se puede encontrar más información sobre el proyecto del consorcio en <https://cuidachagas.org/>.

Uno de nuestros objetivos dentro del consorcio CUIDA Chagas es dar forma al mercado e intervenciones en la cadena de suministro para garantizar el acceso equitativo a productos de diagnóstico innovadores. Este informe del panorama tecnológico es el primer hito y tiene como objetivo ayudar a las partes interesadas del sector de la salud, a nivel mundial y nacional, a comprender el panorama del mercado de las herramientas de diagnóstico prioritarias para la infección crónica por *Trypanosoma cruzi* que cumplen con la disponibilidad, la asequibilidad y la adecuación para uso en los países de ingresos bajos (LMIC) y criterios de adopción en los cuatro países de interés (Bolivia, Brasil, Colombia y

Paraguay).

Acerca de FIND

FIND busca garantizar un acceso equitativo a diagnósticos fiables en todo el mundo. Conectamos a países y comunidades, financiadores, responsables de la toma de decisiones, profesionales sanitarios y desarrolladores para estimular la innovación diagnóstica y hacer que las pruebas sean parte integral de los sistemas de salud sostenibles y resilientes. Trabajamos para salvar un millón de vidas a través de un diagnóstico accesible y de calidad, ahorrando mil millones de dólares en costos de atención médica para los pacientes y los sistemas de salud. Somos coorganizadores del pilar de diagnóstico del Acelerador del acceso a las herramientas contra la COVID-19 (Acelerador ACT) y somos un centro colaborador de la OMS para el fortalecimiento de laboratorios y la evaluación de tecnologías de diagnóstico. Fundada en Ginebra, Suiza, en 2003, tenemos centros regionales en Kenia, India, Sudáfrica y Vietnam. Con socios en los sectores público y privado, estamos trabajando para asegurarnos de que todos los que necesitan una prueba puedan obtenerla.

Tabla de contenido

1. Abreviaturas.....	6
2. Lista de figuras.....	7
3. Contenido del anexo	7
4. Resumen ejecutivo.....	8
5. Introducción.....	10
5.1 Carga de la enfermedad de Chagas	10
5.2 Diagnóstico de la enfermedad de Chagas.....	12
5.3 Algoritmos diagnósticos para la enfermedad de Chagas crónica en los cuatro países de interés	13
6. Alcance y metodología	16
7. Resultados del análisis	18
7.1 Resumen de los datos recopilados	19
7.2 Inmunoensayos	20
7.3 PDR para la detección de EC crónica	25
7.4 Tecnologías innovadoras	35
7.5 Información general sobre fabricantes de pruebas para EC.....	36
8. Discusión.....	37
8.1 Análisis competitivo de las pruebas diagnósticas de EC identificadas.....	37
8.2 Desafíos para el diagnóstico de pacientes con riesgo de EC en América Latina.....	38
8.3 Desafíos para los fabricantes	39
9. Conclusión.....	40
10. Referencias	42
11. Anexo	47

1. Abreviaturas

ECC	Enfermedad de Chagas congénita
EC	Enfermedad de Chagas
IC	Intervalo de confianza
CLIA	Inmunoensayo de quimioluminiscencia
DTU	Unidad de tipificación discreta
IEE	Inmunoensayo enzimático
ELISA	Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
Fiocruz	Fundación Oswaldo Cruz
Fiotec	Fundación para el Desarrollo Científico y Tecnológico en Salud
IDU	Instrucciones de uso
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IFA	Ensayo de inmunofluorescencia
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
INLASA	Instituto Nacional de Laboratorios de Salud “Néstor Morales Villazón”
INS	Instituto Nacional de Salud de Colombia
HAI	Hemoaglutinación indirecta
IVD	Diagnóstico <i>in vitro</i>
LFA	Ensayo de flujo lateral
LAMP	Amplificación isotérmica mediada por bucle
LMIC	País de ingresos bajos y medianos
NHI	Instituto Nacional de Salud
ETD	Enfermedad tropical desatendida
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa, qPCR: PCR en tiempo real o cuantitativa
POC	Punto de atención
I+D	Investigación y desarrollo
PDR	Prueba de diagnóstico rápido
RPA	Amplificación por recombinasa polimerasa
RUO	Uso exclusivo en investigación
SENEPA	Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo
USD	dólares estadounidenses
WB	western blot
OMS	Organización Mundial de la Salud

Agencias regulatorias (país o región):

AGEMED	Agencia Estatal De Medicamentos Y Tecnologías En Salud (Bolivia)
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Argentina)
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Brasil)
ARCSA	Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (Ecuador)

CE	Conformidad Europea (Conformité Européenne) (UE)
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (México)
DGVMN	Dirección General de Vigilancia del Marco Normativo (Honduras)
DGVRCS	Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud (Guatemala)
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos (Perú)
DINAVISA	Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (Paraguay)
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (EE. UU.)
HSA	Autoridad de Ciencias de la Salud (Singapur)
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos (Colombia)
MFDS	Ministerio de Seguridad de Alimentos y Medicamentos (Corea del Sur)
MHLW	Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (Japón)
NMPA	Administración Nacional de Productos Médicos (China)
RMH	Ministerio de Salud de Rusia (Rusia)
TGA	Administración de Productos Terapéuticos (Australia)

2. Lista de figuras

Figura 1. Distribución mundial de casos de enfermedad de Chagas

Figura 2. Distribución geográfica de las DTU de *Trypanosoma cruzi* en humanos

Figura 3. Tipos de pruebas diagnósticas para la enfermedad de Chagas

Figura 4. Diagrama de flujo de la metodología utilizada

Figura 5. Descripción general de todas las pruebas de diagnóstico para la enfermedad de Chagas

Figura 6. Descripción general de todas las tecnologías de inmunoensayo

Figura 7. Etapa de desarrollo y disponibilidad en el mercado de todos los inmunoensayos

Figura 8. Descripción general de dianas para todos los inmunoensayos

Figura 9. Descripción general de las PDR comercialmente disponibles para la enfermedad de Chagas en Bolivia, Brasil, Colombia y Paraguay

Figura 10. Desempeño clínico de las PDR para la enfermedad de Chagas

Figura 11. Identificación de las PDR más prometedoras para la EC según la autorización regulatoria, el desempeño clínico y el estado de comercialización

3. Contenido del anexo

Tabla 1. Descripción general de los productos de prueba de diagnóstico para la enfermedad de Chagas

Tabla 2. Definiciones utilizadas para la clasificación del nivel de atención médica

Tabla 3. Anticuerpos blanco de las PDR para la enfermedad de Chagas

Tabla 4. Comercialización de PDR en Bolivia, Brasil, Colombia y Paraguay y número de estudios clínicos

4. Resumen ejecutivo

La enfermedad de Chagas (EC), también conocida como tripanosomiasis americana, es endémica en 21 países latinoamericanos continentales, con alrededor de 6 a 7 millones de personas infectadas; 70 millones de personas están en riesgo de infección en todo el mundo. La carga económica anual de la enfermedad se estima en USD 630 millones en costos de atención médica y USD 7,19 mil millones en pérdidas económicas. La EC es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. El diagnóstico y tratamiento de la infección crónica por *T. cruzi* es fundamental para el control de la EC, al prevenir el desarrollo de los síntomas y la posterior propagación del parásito, especialmente por transmisión congénita. Sin embargo, menos del 10% de los individuos con infección crónica por *T. cruzi* son diagnosticados y solo el 1% de los diagnosticados reciben tratamiento etiológico.

El diagnóstico de la infección crónica por *T. cruzi* es complejo, ya que se basa en la concordancia de al menos dos inmunoensayos convencionales, como el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), el ensayo de hemaglutinación indirecta (HAI) o el ensayo de inmunofluorescencia (IFA). Si bien estos inmunoensayos muestran un alto desempeño clínico, no son prácticos en muchas regiones endémicas de EC debido a su complejidad. Las pruebas de diagnóstico rápido (PDR) fáciles de usar para EC están disponibles comercialmente en América Latina, pero no se han implementado ampliamente en los sistemas de salud pública. A pesar del menor desempeño de las PDR individuales en comparación con las no PDR convencionales, los estudios han resaltado el valor potencial de los nuevos algoritmos que combinan varias PDR. Si se valida, el uso de PDR en entornos de recursos limitados tiene el potencial de revolucionar el diagnóstico de la EC crónica.

Aquí proporcionamos un análisis del panorama de diagnóstico, en el que se identificaron 103 inmunoensayos (39 PDR y 64 no PDR o pruebas convencionales). La mayoría ha recibido autorización regulatoria y actualmente están en el mercado (25 PDR y 35 no PDR), con 8 PDR que parecen ser las más prometedoras para su implementación como parte de un algoritmo de diagnóstico, ya que cumplen con los siguientes criterios de selección: (1) autorizaciones regulatorias estrictas, (2) disponibilidad de mercado en los cuatro países de interés (Bolivia, Brasil, Colombia y Paraguay), y (3) desempeño clínico alto o aceptable. Estas PDR son (i) Accu-Tell Chagas Cassette, de AccuBiotech; (ii) SD Bioline Chagas Ab Rapid Test, de Abbott; (iii) Chagas Stat-Pak, de Chembio Diagnostic Systems Inc.; (iv) TR Chagas Bio-Manguinhos de Bio-Manguinhos/Fiocruz; (v) Onsite Chagas Ab Rapid Test, de CTK Biotech; (vi) Chagas Rapid Test Cassette - S/P y (vii) Chagas Rapid Test Cassette - WB/S/P, ambos de Acro Biotech Inc. y otros; y (viii) WL Check Chagas test, de Wiener Lab. Idealmente, criterios como la reactividad cruzada y la evaluación clínica en subpoblaciones relevantes, por ejemplo, las mujeres embarazadas y los bebés deberían haber sido considerados al comparar las diversas PDR, pero estos datos faltaban para la mayoría de ellos.

El diagnóstico de la EC aguda se realiza mediante métodos parasitológicos o moleculares. Si bien los algoritmos para el diagnóstico en niños varían según el país, en general, los niños

nacidos de madres infectadas se analizan mediante métodos parasitológicos (principalmente microscopía) poco después del nacimiento y métodos serológicos de 8 a 12 meses después del nacimiento. Sin embargo, este enfoque de varios pasos retrasa el acceso rápido al tratamiento debido a la baja sensibilidad de la microscopía y la pérdida de seguimiento de los niños entre los 8 y los 12 meses. Como resultado, un número considerable de casos de enfermedad de Chagas congénita (ECC) se pasan por alto en países endémicos. Aunque las pruebas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa, PCR y PCR cuantitativa en tiempo real, qPCR) son más efectivas para el diagnóstico de ECC que el algoritmo diagnóstico actual, su implementación es limitada, principalmente debido a su complejidad y alto costo. Entre los países endémicos, solo Chile utiliza rutinariamente la PCR como parte de su estrategia nacional de diagnóstico para la EC. Las nuevas tecnologías en desarrollo podrían superar algunos de estos obstáculos, en particular las herramientas de diagnóstico molecular en el punto de atención (POC), incluidos los métodos de amplificación isotérmica de ADN, como la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) o la amplificación por recombinasa polimerasa (RPA). En este análisis panorámico, identificamos siete pruebas qPCR comercializadas y un prototipo LAMP actualmente en evaluación en países endémicos.

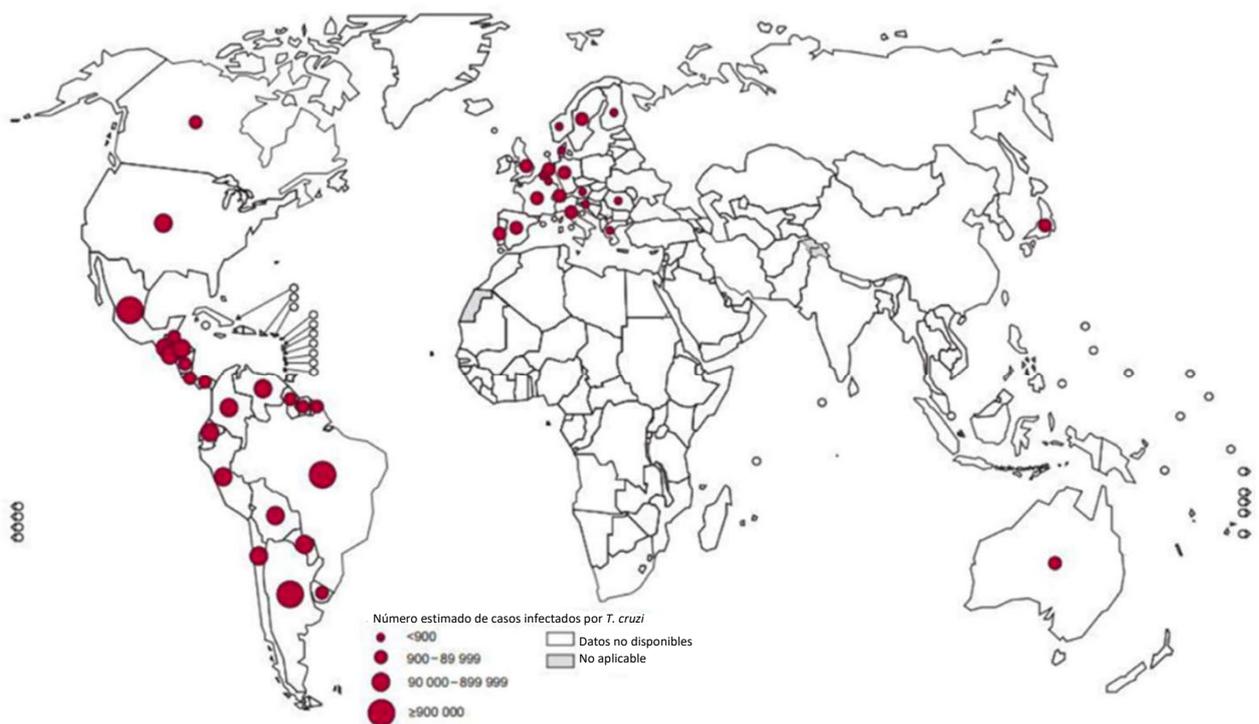
Se debe realizar una evaluación adicional de las tecnologías de diagnóstico, como los inmunoensayos PDR y las pruebas moleculares POC en países endémicos para explorar su adaptabilidad y utilidad. También será necesario crear colecciones de muestras para probar estas nuevas tecnologías y/o nuevos algoritmos de diagnóstico. Sin embargo, incluso si los diagnósticos POC fáciles de usar pudieran validarse y estar disponibles comercialmente, es posible que las personas con riesgo de infección sigan teniendo algunos desafíos para acceder a estos diagnósticos.

5. Introducción

5.1 Carga de la enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas (EC) es una enfermedad tropical desatendida causada por el parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Es endémica en 21 países latinoamericanos continentales, con alrededor de 6 a 7 millones de personas afectadas por la enfermedad. Debido a la migración de personas infectadas, 70 millones de personas están en riesgo de infección en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que anualmente ocurren 39.000 nuevos casos, con más de 12.000 muertes relacionadas. Argentina, Brasil, México y Bolivia son los países con mayor número estimado de infectados por EC (1.505.235, 1.156.821, 876.458 y 607.186, respectivamente). La región andina concentra 958.453 personas infectadas, de las cuales el 45,7% (437.960) son de Colombia. La prevalencia global de EC se muestra en la **Figura 1**. La transmisión congénita ahora se considera la principal fuente de casos incidentes. Los números anuales estimados de casos de infección por *T. cruzi* por transmisión congénita fueron más altos en México (1788), Argentina (1457) y Colombia (1046), seguidos por Venezuela (665), Bolivia (616), Brasil (571), Ecuador (696) y Paraguay (525) (WHO, 2015a).

Figura 1. Distribución mundial de casos de enfermedad de Chagas

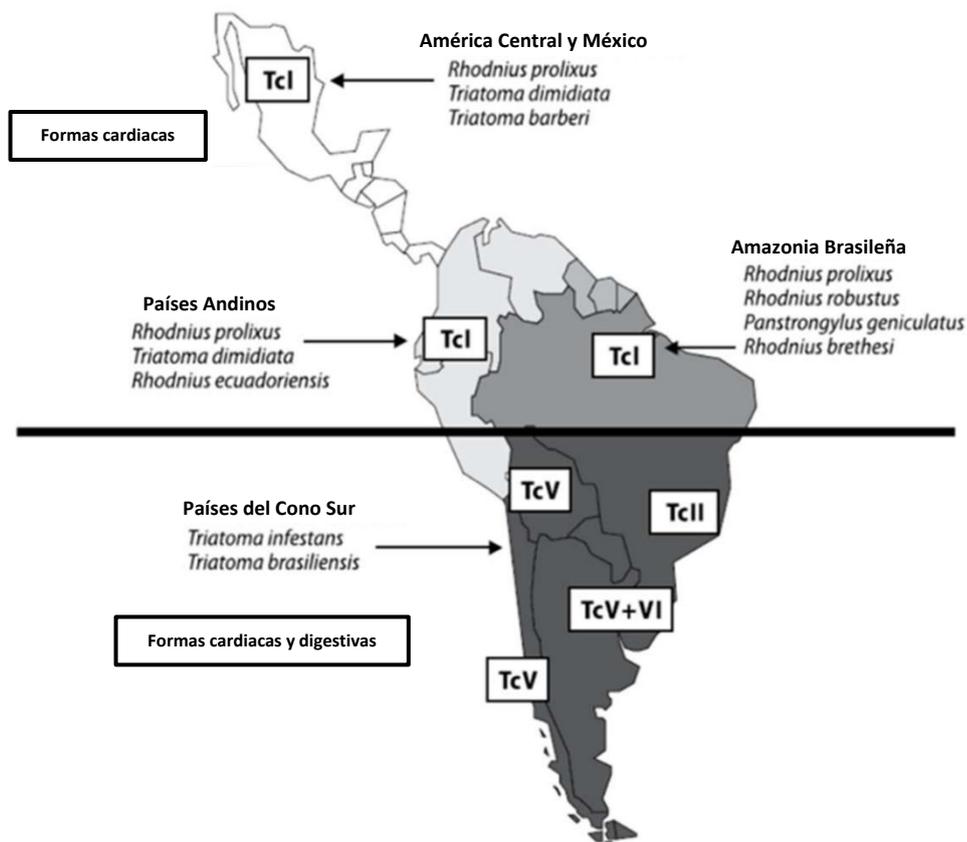


Fuente de la figura: PATH, 2016

Fuente de datos: OMS, Control de Enfermedades Tropicales Desatendidas, 2006-2010

El parásito *T. cruzi* exhibe una amplia diversidad genética, con más de 6000 cepas actualmente clasificadas en 7 unidades de tipificación discretas (DTU), denominadas TcI a TcVI, con otra denominada Tcbat; su prevalencia en muestras humanas varía entre los países endémicos de América Latina (**Figura 2** (PATH, 2016)). Los parásitos *Trypanosoma cruzi* pueden contraerse a través del contacto con las heces o la orina de triatomíneos chupadores de sangre infectados, el principal vector de la EC; también pueden transmitirse a través de alimentos contaminados, transfusiones de sangre, trasplantes de órganos, una madre infectada a su bebé durante el embarazo o el parto y accidentes de laboratorio. La EC se presenta en dos fases: aguda y crónica. La fase aguda dura alrededor de 2 meses después de la infección. Durante la fase crónica, los parásitos se esconden, principalmente, en el corazón y los músculos digestivos. Se estima que entre el 30% y el 40% de las personas infectadas y no tratadas desarrollarán problemas médicos graves y, en ocasiones, potencialmente mortales a lo largo de sus vidas, como miocardiopatía, trastornos gastrointestinales y síntomas neurológicos o mixtos, todos los cuales requieren un tratamiento específico; por lo tanto, si no se trata, la infección dura toda la vida y puede provocar complicaciones graves que, en algunos casos, son mortales (Coura & Borges-Pereira, 2010).

Figura 2. Distribución geográfica de las DTU de *Trypanosoma cruzi* en humanos



Fuente de la figura: PATH, 2016

Aunque ha habido una reducción considerable en la transmisión vectorial en los últimos años, la forma crónica de EC sigue siendo un desafío duradero para la prevención y el control de la transmisión no vectorial (WHO, 2015a). La EC sintomática impone una carga financiera sustancial a las sociedades y los sistemas de salud. Con un costo anual estimado de USD 630 millones en atención médica y pérdidas económicas anuales de USD 8 mil millones, la carga económica debida a la EC iguala o supera la causada por otras enfermedades infecciosas destacadas, como la enfermedad por el virus del Zika (USD 3,7 mil millones).

A pesar de la alta morbilidad y mortalidad de la EC, y la considerable carga económica asociada, se pasan por alto cantidades sustanciales de casos de EC, con menos del 10% de las personas con infección crónica por *T. cruzi* diagnosticadas y solo alrededor del 1% de las que reciben tratamiento etiológico (Basile et al., 2011; Cucunubá et al., 2017). En la mayoría de los casos, los síntomas están ausentes y, debido a su manifestación diversa e inespecífica, un diagnóstico confirmatorio se basa en gran medida, si no exclusivamente, en pruebas de laboratorio. La identificación y el tratamiento oportunos de la EC tienen beneficios importantes, incluida la prevención de la transmisión congénita futura en madres tratadas, la curación serológica en lactantes y niños, y una reducción en la progresión a formas avanzadas de la enfermedad en adultos (Moscatelli et al., 2015). Una vez que la enfermedad ha progresado a una fase avanzada, con enfermedad cardíaca o digestiva severa, el tratamiento etiológico no parece tener ningún beneficio clínico. Esto respalda la necesidad de mejorar los diagnósticos y el acceso temprano a un tratamiento seguro y eficaz.

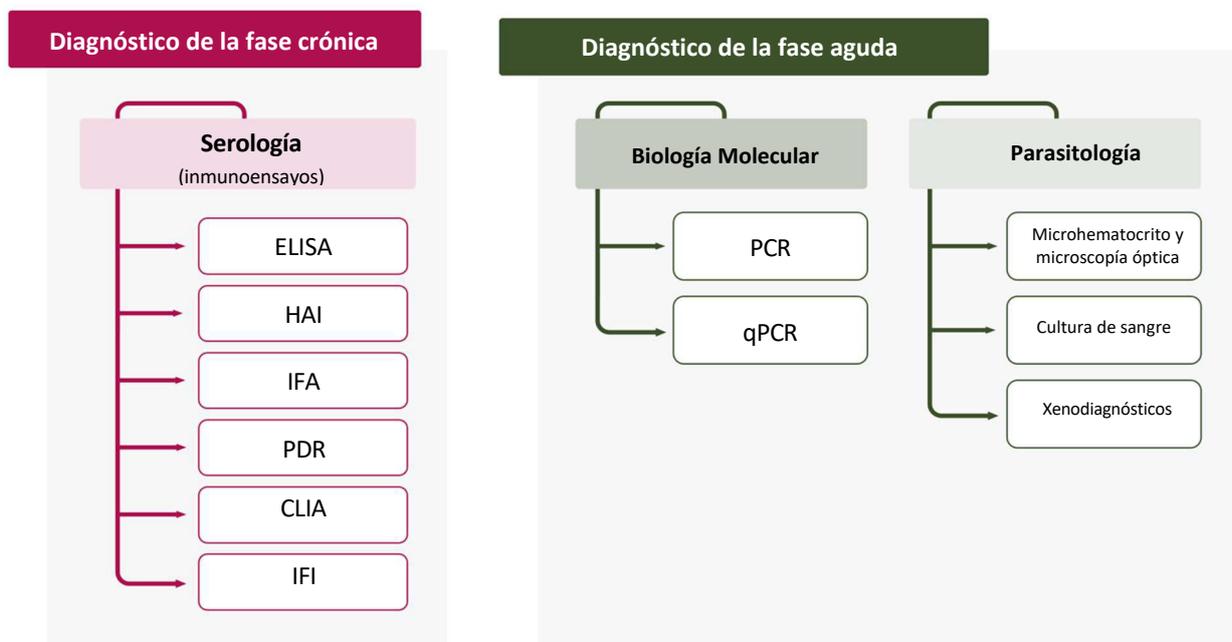
5.2 Diagnóstico de la enfermedad de Chagas

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el algoritmo diagnóstico actual sugerido para pacientes con sospecha de infección crónica por *T. cruzi* es la concordancia de dos pruebas serológicas para la detección de anticuerpos contra *T. cruzi*, como un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), ensayo de hemaglutinación indirecta (HAI) o ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFA). Si los resultados de las dos pruebas son contradictorios, se debe utilizar una tercera prueba basada en un principio antigénico diferente (ELISA, HAI o IFA) (PAHO, 2018). Sin embargo, cada país tiene sus propias guías, como se describe a continuación.

Se recomiendan kits de alta sensibilidad, como ELISA o inmunoensayos quimioluminiscentes (CLIA), para detectar la enfermedad en los servicios de hemoterapia. Los ELISA y CLIA pueden detectar diferentes anticuerpos contra *T. cruzi*, con buen desempeño analítico, pero necesitan de un laboratorio y personal especializado, y los resultados pueden tardar horas en obtenerse. Las pruebas de diagnóstico rápido (PDR) para EC están disponibles comercialmente; sin embargo, estas herramientas no han sido ampliamente implementadas en los sistemas de salud pública de América Latina.

En pacientes con sospecha de infección aguda por *T. cruzi*, se recomienda realizar pruebas parasitológicas o moleculares. Los métodos parasitológicos incluyen microhematocrito, microscopía óptica, cultivo de sangre y xenodiagnóstico. Las técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional y la PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) se consideran pruebas de diagnóstico de apoyo debido a su capacidad para determinar las cargas de parásitos de *T. cruzi*; sin embargo, su implementación en regiones endémicas sigue siendo limitada debido a varios factores, incluida la falta de evidencia clínica y estandarización, la complejidad, los altos costos y la necesidad de transporte en cadena de frío (Moreira et al., 2013; Picado et al., 2018). Las pruebas diagnósticas para EC se resumen en la **Figura 3**.

Figura 3. Tipos de pruebas diagnósticas para la enfermedad de Chagas



5.3 Algoritmos diagnósticos para la enfermedad de Chagas crónica en los cuatro países de interés

La mayoría de los países de la región latinoamericana han obtenido el tamizaje universal sanguíneo para EC, donde la hemovigilancia en los bancos de sangre se realiza mediante doble tamizaje para marcadores infecciosos en el 100% de las muestras, por ELISA o quimioluminiscencia, siguiendo las indicaciones para el diagnóstico de un caso de enfermedad crónica (WHO, 2015b). Las pruebas serológicas para la detección de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) también se utilizan durante y después de la detección, ya que el

criterio clínico de curación es la seroconversión. Se considera que se ha producido seroconversión si un individuo recibe resultados negativos en al menos dos pruebas serológicas consecutivas, por dos métodos que utilicen principios antigénicos diferentes, en dos muestras tomadas con un intervalo mínimo de tres semanas (los dos métodos pueden ser ELISA, un ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFI), o un HAI, más una tercera prueba en casos de resultados contradictorios), y realizado periódicamente (1 año en casos de transmisión congénita, 3 a 5 años en casos agudos y 5 a 10 años en casos crónicos).

Los niveles de atención citados a continuación se definen en la **Tabla 2, Anexo I**.

En Bolivia, los métodos de diagnóstico validados para su uso en pacientes (Médicos sin fronteras, 2016; Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, 2007) son los siguientes:

- Ante sospecha de infección aguda por *T. cruzi* y en neonatos (< 9 meses de edad) nacidos de madres infectadas, se utiliza el diagnóstico parasitológico (microscopía, microhematocrito, método de Strout, gota gruesa o frotis); en caso de resultados parasitológicos positivos, se realizan dos pruebas serológicas para detección de IgG (ELISA o HAI) a partir de los 9 meses de edad, más una tercera prueba en caso de resultados discordantes.
- En sospecha de infección crónica por *T. cruzi*:
 - a) Dos pruebas serológicas con diferentes principios antigénicos, primero ELISA convencional para detección, luego una segunda prueba serológica (ya sea ELISA recombinante o HAI) para confirmación, realizada en serie, más una tercera ELISA recombinante si hay resultados contradictorios. Estas guías se siguen en aquellas instalaciones que cuentan con un lector de ELISA (nivel de atención 2).
 - b) Una prueba rápida (ensayo de flujo lateral, LFA) para tamizaje (nivel de atención 1), seguida de confirmación en el laboratorio más cercano (nivel de atención 2) mediante una prueba serológica con diferentes principios antigénicos (ELISA o HAI), más un tercer recombinante ELISA (nivel de atención 2) o IFI (nivel de atención 3) si hay resultados contradictorios. Esta metodología se sigue en áreas endémicas con acceso limitado a herramientas de laboratorio, utilizando muestras de mujeres embarazadas en su primera visita de atención prenatal. Además, por cada diez resultados negativos de las pruebas rápidas (LFA), se realiza un control de calidad del 10% de los resultados negativos, utilizando una muestra venosa.
- La tecnología PCR se utiliza con fines de investigación.

El algoritmo utilizado en **Brasil** (CONITEC Brasil, 2018) es el siguiente:

- En pacientes con sospecha de EC crónica, se recomienda que la confirmación se base en al menos dos pruebas serológicas para la detección de IgG con diferentes principios antigénicos (ELISA, IFI, HAI, CLIA o WB) con la misma muestra de sangre. Si los resultados son discordantes, se realiza una tercera prueba de IgG en una muestra

diferente. Las pruebas rápidas se recomiendan solo para pacientes que tienen acceso limitado a los servicios de salud y para mujeres embarazadas con sospecha de EC durante su atención prenatal o cuando están en trabajo de parto.

- Para cualquier caso probable de EC aguda (síntomas clínicos), las muestras se analizan usando uno de los siguientes:
 - Métodos parasitológicos directos (microscopía, microhematocrito, método de Strout o gota gruesa, o frotis), con repetición de la prueba en caso de resultado negativo y confirmación de la seroconversión mediante prueba de IgG.
 - Serología para detección de IgM; en caso de resultado negativo, confirmación con serología IgG.
 - Detección de seroconversión mediante detección de IgG en dos muestras de suero tomadas con un intervalo mínimo de 15 días.
- En neonatos (< 9 meses de edad) nacidos de mujeres con EC, se recomienda realizar diagnóstico parasitológico y dos pruebas serológicas para detección de IgG basadas en diferentes principios antigénicos, más una tercera prueba en caso de resultados discordantes después de 9 meses de edad.

En **Colombia**, con base en las guías para el manejo de pacientes con EC (Instituto Nacional De Salud – INS. Colombia, 2017), el algoritmo utilizado es el siguiente:

- Los pacientes con sospecha de EC crónica necesitan dar una sola muestra de sangre, que se evalúa en un laboratorio local (nivel 2). La primera técnica recomendada es un ELISA para antígenos de extracto total con una sensibilidad mayor o igual al 98%. Si el resultado es positivo, se debe realizar una prueba confirmatoria con un segundo antígeno recombinante o péptido sintético ELISA/CLIA, con una especificidad mayor o igual al 98%. Si los resultados son discordantes, se debe realizar una tercera prueba serológica (IFI o un inmunoblot realizado en el nivel 3).
- Para cualquier caso probable de EC aguda que muestre síntomas clínicos, se debe analizar una muestra mediante un método parasitológico (microscopía, microhematocrito, método de Strout o gota gruesa, frotis) o determinación de seroconversión mediante la detección de anticuerpos IgG en dos muestras de suero tomadas con un intervalo mínimo de tres semanas (21 días). La PCR o el hemocultivo se recomiendan en las guías, pero generalmente no se realizan ya que requieren un nivel de atención médica 3.
- Para las mujeres embarazadas que viven en áreas endémicas y durante su visita de control prenatal, y para los recién nacidos (> 10 meses de edad) nacidos de mujeres infectadas, se recomienda realizar dos pruebas serológicas para la detección de IgG con diferentes principios antigénicos (ELISA), más una tercera prueba (IFI) en caso de resultados discordantes. En neonatos menores de 10 meses se debe realizar diagnóstico parasitológico (microscopía, microhematocrito, método de Strout o gota

gruesa, frotis).

- No se permite el uso de pruebas rápidas para diagnóstico o confirmación.

En **Paraguay**, el algoritmo (DGVS Paraguay, 2015; Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social., s.f., 2021) utilizado es el siguiente:

- El diagnóstico en la fase aguda de la EC se confirma mediante métodos parasitológicos o la detección de material genético en sangre mediante herramientas moleculares. En caso de resultado negativo, se repite la prueba parasitológica y se realiza una prueba serológica de anticuerpos IgM contra *T. cruzi*.

Para el diagnóstico de casos crónicos, al menos dos métodos serológicos reactivos para la detección de anticuerpos IgG anti-*T. cruzi*. Se deben usar (generalmente ELISA o HAI). En el caso de que los resultados sean discordantes, se debe realizar una tercera técnica o se debe derivar la muestra a un laboratorio más sofisticado (por ejemplo, para realizar IFI en el nivel 2). Las pruebas rápidas se recomiendan solo en mujeres embarazadas con sospecha de EC durante su control prenatal o que están en trabajo de parto, confirmado por una segunda prueba serológica reactiva.

6. Alcance y metodología

El objetivo de esta evaluación es ayudar a las partes interesadas del sector de la salud, tanto a nivel mundial como nacional, a comprender el panorama tecnológico y crear un mercado sostenible para las PDR para la infección crónica por *T. cruzi* en países con EC endémica. Es esencial garantizar la disponibilidad, la asequibilidad y la idoneidad de las pruebas para su uso en países de ingresos bajos y medianos (LMIC), para que su adopción sea más probable en dichos entornos. Un análisis preliminar de FIND (no publicado, 2021) encontró que el mercado de diagnóstico para EC está muy fragmentado, con más de 90 pruebas de diagnóstico *in vitro* (IVD) producidas por al menos 50 fabricantes en todo el mundo. Además, las necesidades y prácticas de las pruebas diagnósticas de EC no son bien conocidas. Tampoco se han detallado el tamaño del mercado y la preparación para usar PDR para diagnosticar la infección crónica por *T. cruzi*. Por lo tanto, al preparar este informe buscamos construir un panorama tecnológico integral de productos de diagnóstico para la EC crónica, que incluye pruebas comercializadas (especialmente en Bolivia, Brasil, Colombia y Paraguay) y pruebas en desarrollo en el marco del proyecto CUIDA Chagas (“Comunidades Unidas por la Innovación, el Desarrollo y la Atención para la enfermedad de Chagas – Hacia la eliminación de la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en América Latina”) (Sousa et al., 2022).

Este informe incluye la siguiente información para todas las pruebas de diagnóstico:

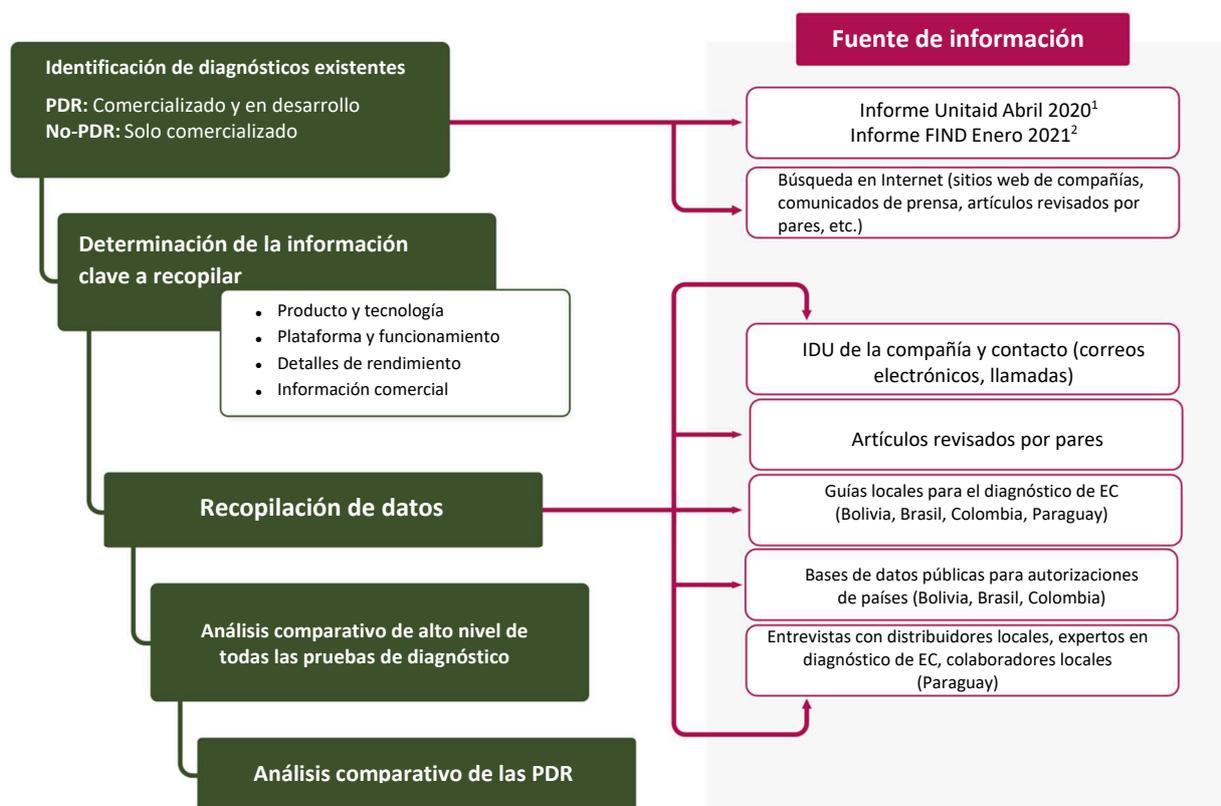
- Análisis competitivo de las pruebas diagnósticas de la EC identificadas, incluida información sobre los productos de diagnóstico de la EC disponibles comercialmente (pruebas serológicas y moleculares).

- Desafíos para el diagnóstico de pacientes con riesgo de EC en América Latina, junto con las soluciones que brindan las nuevas tecnologías y las pruebas de diagnóstico en el punto de atención (POC) como las PDR.
- Información general sobre los fabricantes de pruebas de EC (*pipeline* de investigación y desarrollo (I+D); productos comercializados en el mercado latinoamericano).

En la **Figura 4** se muestra un diagrama de flujo de la metodología que utilizamos. En resumen, el panorama tecnológico se construyó siguiendo cinco pasos:

1. Identificación de PDR existentes y otras tecnologías no PDR para el diagnóstico de EC. Inicialmente, el proyecto se llevó a cabo utilizando informes panorámicos previos sobre diagnósticos de EC crónica (FIND 2021 – no publicado; UNITAID, 2020), lo que condujo a la identificación de 14 PDR diferentes y algunas no PDR. Se realizó una búsqueda en Internet y el panel se completó con 24 PDR adicionales y 6 no PDR.
2. Determinación de los datos clave que se recopilarán: producto (etapa de desarrollo, autorización regulatoria y caso de uso principal), tecnología (tipo, objetivo de ensayo y tipo de muestra), plataforma y operación (requisito del instrumento), detalles de desempeño (reactividad cruzada y datos clínicos) e información comercial (comercialización).
3. Recopilación de datos de una variedad de fuentes, incluidas las instrucciones de uso (IDU) del producto, artículos revisados por pares, entrevistas con fabricantes o distribuidores locales que acordaron compartir su información, entrevistas con expertos en diagnóstico de EC e investigadores locales que colaboran con FIND, y un estudio de guías locales para el diagnóstico de EC en los cuatro países de interés. Se analizaron bases de datos de dominio público que almacenan información sobre autorizaciones de países para PDR comercializadas en Bolivia, Brasil y Colombia. Se solicitaron certificados de registro para productos autorizados que no aparecían en estas bases de datos de países. Paraguay no cuenta con información disponible públicamente sobre registros sanitarios; se solicitaron certificados de licencia de importación como prueba de la autorización de la comercialización en el país. Las autorizaciones de otras autoridades regulatorias citadas en este informe se basan únicamente en la información proporcionada por los fabricantes o distribuidores.
4. Se creó una descripción general de todas las pruebas de diagnóstico de EC identificadas y se realizó una comparación de alto nivel.
5. Se realizó un análisis comparativo de PDR para EC basado en autorizaciones regulatorias, disponibilidad de mercado (a nivel mundial y en los países de interés) y desempeño clínico.

Figura 4. Diagrama de flujo de la metodología utilizada



¹ Detección y tratamiento de la enfermedad de Chagas: tecnología y panorama del mercado (UNITAID abril 2020)

² El panorama de las pruebas de diagnóstico rápido de la enfermedad de Chagas en América Latina (FIND enero 2021 – no publicado)

7. Resultados del análisis

Es importante tener en cuenta lo siguiente:

- A todas las PDR enumeradas en esta evaluación del paisaje se les asignó un “número de prueba” específico que se utilizará a lo largo de este informe. Consulte la **Tabla 1** en el **Anexo** para encontrar los nombres de prueba correspondientes e información detallada sobre las pruebas.
- Este informe se centra en los productos de diagnóstico comercializados para EC. Se investigaron todas las tecnologías, incluidos los inmunoensayos y las pruebas moleculares. Sin embargo, se llevó a cabo una investigación más exhaustiva sobre las PDR, ya que fueron el enfoque principal de este informe.

Las autorizaciones regulatorias reconocidas como estrictas se basan en el Grupo de Trabajo de Armonización Global y el Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos. Las autoridades regulatorias estrictas incluyen TGA de Australia, ANVISA de Brasil, Health Canada, NMPA de China, CE-IVD de Europa, MHLW de Japón, RMH de Rusia, HSA de

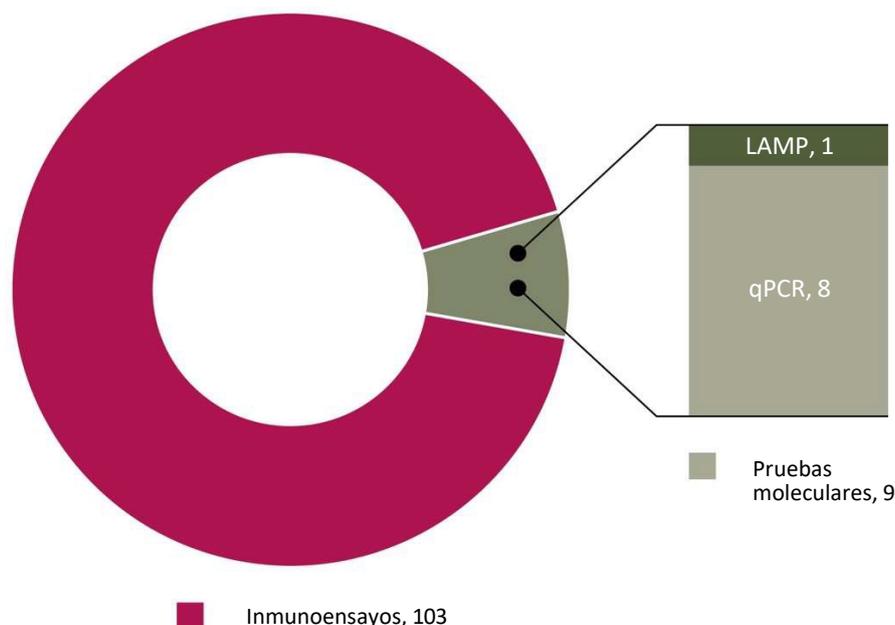
Singapur, MFDS de Corea del Sur y autorización de la FDA de los Estados Unidos.

7.1 Resumen de los datos recopilados

Se identificaron un total de 112 pruebas para el diagnóstico de EC, la mayoría inmunoensayos (92%). Solo se detectaron nueve ensayos moleculares, incluidos ocho ensayos de qPCR y un prototipo de ensayo de amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) (**Figura 5**). Todas las pruebas de qPCR se realizan en laboratorio. El NAT Chagas kit de IBMP (autorización de ANVISA de Brasil en 2022) incluye un reactivo para preservar muestras de sangre entera extraídas en regiones remotas. El prototipo LAMP (Eiken Chemicals Co. Ltd) está en desarrollo y actualmente se está probando como prueba de POC molecular en regiones endémicas.

Los ensayos moleculares se recomiendan en las guías de los países endémicos, para el diagnóstico en pacientes con sospecha de infección aguda, ya que permiten la detección de *T. cruzi* en sangre. Los métodos moleculares pueden tener claras ventajas para la detección temprana de la EC congénita, pero actualmente se utilizan principalmente en laboratorios de investigación. Este informe se centra en los inmunoensayos, ya que se utilizan principalmente para el diagnóstico de pacientes con sospecha de infección crónica por EC.

Figura 5. Descripción general de todas las pruebas de diagnóstico para la enfermedad de Chagas



7.2 Inmunoensayos

Definición de PDR y no PDR

Las tecnologías de inmunoensayo se pueden agrupar en dos categorías, PDR y no PDR. Definimos las PDR como pruebas que se pueden realizar en menos de 30 minutos y no requieren preparación de muestras. Todas las PDR excepto una fueron LFA. La lista completa y los detalles de las 39 PDR y 64 no PDR para EC incluidas en la evaluación del paisaje se muestran en la **Tabla 1, Anexo**.

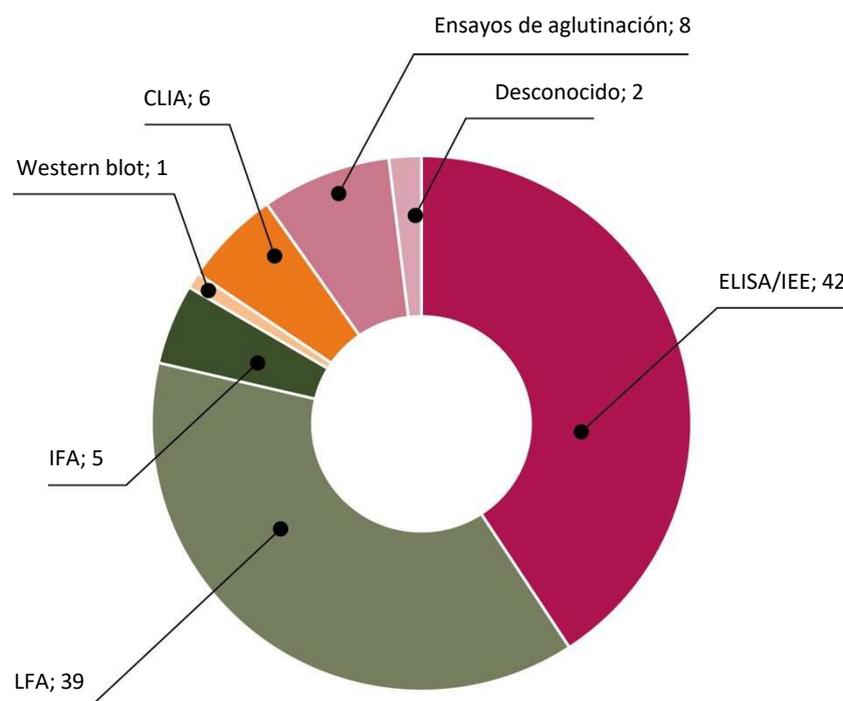
El tipo de muestra requerida para la mayoría de las PDR es una gota de sangre total, en contraste con las que se consideran no PDR, que a menudo requieren una muestra procesada, como suero o plasma. Como era de esperar, la mayoría (66%) de las PDR son fáciles de usar y un lego podría realizarlas en un centro comunitario; El 24% requería personal capacitado en un centro de atención primaria de salud. Los inmunoensayos no PDR son más complejos y la mayoría debe ser realizado por un técnico de laboratorio en un

laboratorio de hospital de distrito o en un laboratorio de referencia, aunque algunos de ellos (menos del 10%) podrían ser utilizados por un miembro del personal capacitado en un centro de salud. El detalle completo de esta información se muestra en la **Tabla 2, Anexo**.

Descripción general de las tecnologías de inmunoensayo

Identificamos 103 inmunoensayos, incluidos 39 LFA, 42 ELISA/IEE, 8 ensayos de aglutinación (6 de los cuales fueron HAI), 6 CLIA, 5 IFA y 1 western blot (ver **Figura 6**). En la bibliografía se describen otros inmunoensayos (p. ej., ensayo de radioinmunoprecipitación, RIPA), pero no se identificaron kits comerciales para ellos; por lo tanto, no se incluyeron en este análisis.

Figura 6. Descripción general de todas las tecnologías de inmunoensayo



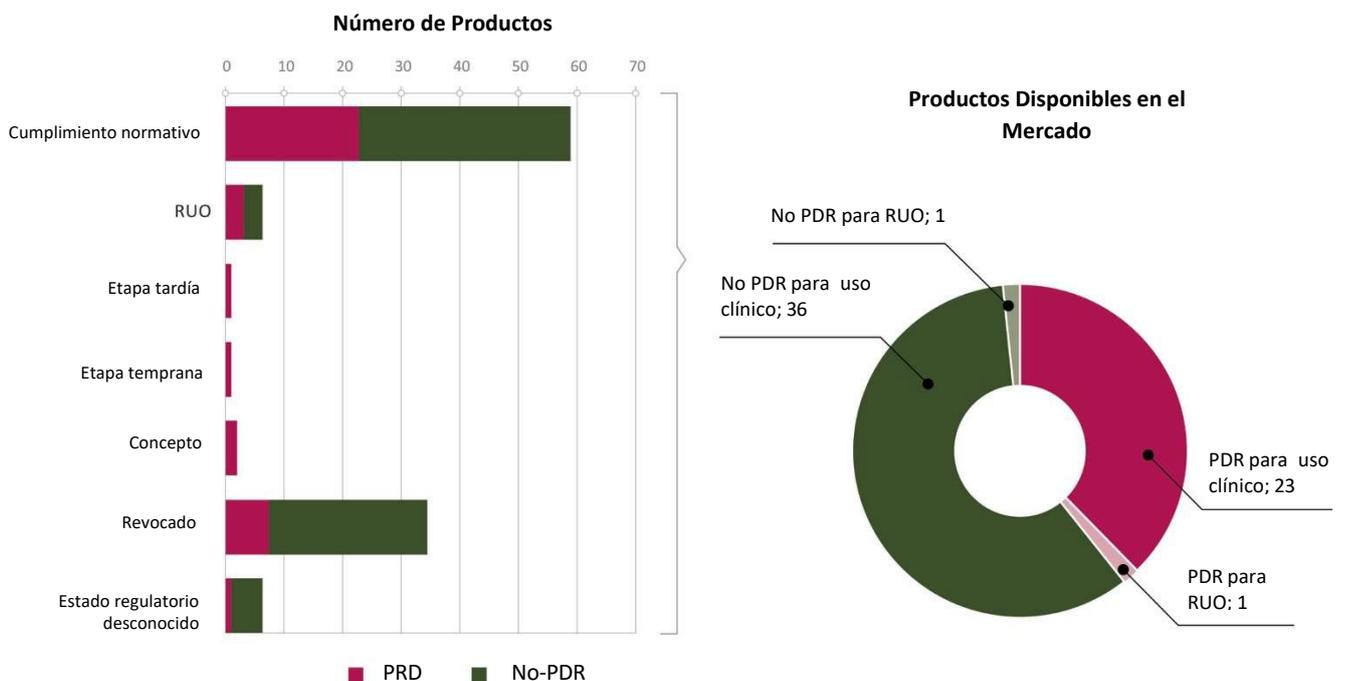
Etapa de desarrollo

Entre las 39 PDR identificadas, 23 pruebas están actualmente en el mercado y han recibido autorización regulatoria para uso clínico. Una PDR está en el mercado para uso exclusivo en investigación (RUO). Se habían revocado ocho PDR porque ya no tenían la autorización

regulatoria y ya no estaban en el mercado (por ejemplo, las dos pruebas de InBios International Inc. se suspendieron en mayo de 2022). Solo se identificaron unas pocas PDR en desarrollo, incluidas dos en la fase de concepto, una en la etapa inicial de desarrollo (prototipo parcial) y una en la última etapa de desarrollo (prototipo funcional). Tres PDR son para RUO, y el estado regulatorio no estaba disponible para una prueba.

En cuanto a los inmunoensayos no PDR, 37 de los 64 identificados están en el mercado; 36 han recibido autorización regulatoria para uso clínico, mientras que uno es para RUO. Veinte no PDR habían sido dados de baja. Tres de estos fueron para RUO, mientras que el estado regulatorio no estaba disponible para cinco pruebas (**Figura 7**).

Figura 7. Etapa de desarrollo y disponibilidad en el mercado de todos los inmunoensayos

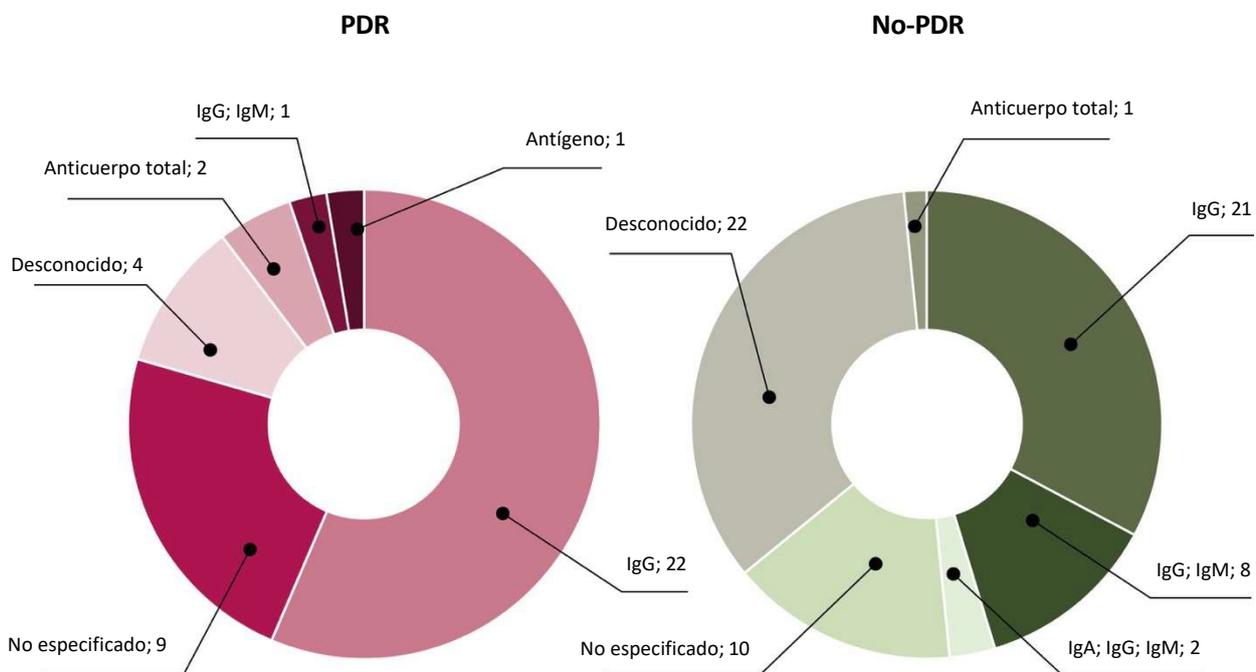


Objetivo del ensayo

El objetivo del ensayo fueron los anticuerpos IgG para la mayoría de los inmunoensayos que especificaron esta información (22 y 21 para PDR y no PDR, respectivamente). Aunque ocho pruebas que no son PDR se dirigen a IgG e IgM, solo se desarrolló una PDR con el

mismo objetivo (Chagas Antibody Test Cassette de Artron Laboratories, prueba 14). Las pruebas dirigidas a IgG, IgM e IgA solo existen entre los inmunoensayos no PDR (dos pruebas), mientras que tres ensayos tienen anticuerpos totales como objetivos de ensayo (dos PDR y uno no PDR). Solo se identificó una PDR que se dirige a los antígenos (CD-Rapid Test de Kephera Diagnostics, prueba 33; **Tabla 1, Anexo**), y estaba en desarrollo. Las pruebas restantes no especificaron esta información, o las IDU no estaban disponibles (etiquetadas como desconocidas) (**Figura 8**).

Figura 8. Descripción general de los objetivos para todos los inmunoensayos



Discusión general del desempeño clínico basado en la revisión sistemática

Los datos clínicos informados por los fabricantes sobre las IDU se analizaron para comparar el desempeño de los diversos inmunoensayos. Este enfoque tenía algunas limitaciones, ya que el diseño del estudio en el que se basaron las IDU puede haber diferido en términos de tipo de muestra, sitio de estudio (endémico versus no endémico) y ensayos de referencia utilizados. Sin embargo, fue posible obtener una visión general del desempeño de las pruebas. En general, las no PDR funcionan mejor que las PDR, según los datos de las IDU disponibles. Más

del 50% de las no-PDR muestran un alto desempeño (sensibilidad y especificidad ambas >98%) frente a alrededor del 20% de las PDR.

Se identificaron varias publicaciones que brindan evidencia para respaldar el buen desempeño clínico de las no PDR, incluidos estudios de evaluación comparativa independientes que probaron varios ensayos en paralelo y se realizaron con muestras de países endémicos de EC. Un informe independiente documentó las características operativas y una evaluación comparativa retrospectiva de 19 ensayos que estaban disponibles comercialmente en 2004. Esto fue realizado por la OMS, utilizando 430 muestras de suero de 10 centros de transfusión de sangre en América Latina, incluidos los cuatro países de interés, y caracterizó los ensayos utilizando IFI, WB y RIPA como métodos de referencia (WHO, 2004). Los resultados revelaron que la mayoría de las pruebas mostraron una sensibilidad clínica de >97% (intervalo de confianza (IC) del 95% 91–100), a excepción de tres pruebas, dos de las cuales ya no están en el mercado, y un ELISA que tuvo una sensibilidad del 94,09% (IC del 95% 89,3-97,1). En cuanto a la especificidad, la mayoría de los ensayos mostraron valores >95,8% (IC del 95% 92-100), excepto tres pruebas, dos de las cuales ya no están en el mercado y una prueba HAI que tuvo una especificidad del 78,62% (IC del 95% 77,2–83,4).

De manera similar, en 2019, una evaluación comparativa retrospectiva de siete inmunoensayos disponibles comercialmente en Colombia, utilizando 501 muestras de suero (> 90% de las cuales se originaron en el país) previamente caracterizadas usando un método de referencia (ELISA interno, IFI, HAI o WB)), fue realizada por el Laboratorio Nacional de Referencia de Colombia (Caicedo Díaz et al., 2019). Los autores demostraron que cinco ensayos exhibieron una sensibilidad de >98% (IC del 95% 96,16–100), mientras que seis ensayos mostraron una especificidad de >97% (IC del 95% 91,68–100); llegaron a la conclusión de que un ELISA de antígeno total emparejado con un ensayo recombinante proporcionó un desempeño similar al proceso de diagnóstico anterior (método de referencia). Los ensayos también fueron capaces de detectar diferentes linajes genéticos de *T. cruzi* (Caicedo Díaz et al., 2019).

Finalmente, se evaluaron cinco ELISA comercialmente disponibles, un ELISA interno y dos HAI en dos estudios retrospectivos con muestras de donantes en Brasil (187 muestras) y Panamá (120 muestras) y utilizando WB con antígenos excretados-secretados de tripomastigote de *T. cruzi*. como prueba de referencia. En el primer estudio, los kits ELISA mostraron una sensibilidad del 100% (IC del 95% 94,5–100), pero las especificidades oscilaron entre 82,84% y 100% (IC del 95% 75–100) cuando se incluyeron casos de leishmaniasis, y entre 95,57% y 100% (IC del 95% 90-100) cuando se excluyeron los casos de leishmaniasis. En el segundo estudio, los ensayos mostraron una sensibilidad del 75% al 100% (IC del 95% 50–100) y una especificidad del 97,12% al 100% (IC del 95% 92–100) (Caballero et al., 2007).

Algunos LFA se validaron en estudios clínicos de terceros y los resultados se publicaron en artículos revisados por pares; esta información se analiza con más detalle a continuación,

en la sección titulada Selección de PDR. Aunque los LFA exhibieron un desempeño más bajo en comparación con otros inmunoensayos, especialmente en términos de sensibilidad, estas pruebas son de interés para su implementación en regiones con recursos limitados y en entornos POC para la detección de casos crónicos de EC; por lo tanto, nos centramos en su análisis para el resto de este informe.

7.3 PDR para la detección de EC crónica

Analitos blanco de anticuerpos

El analito blanco del anticuerpo no se especificó para la mayoría de las PDR o se afirmó que eran “antígenos recombinantes de *T. cruzi*” o “antígenos recombinantes específicos de las etapas de epimastigote y tripomastigote de *T. cruzi*”. Sin embargo, encontramos el blanco del anticuerpo específico para cinco de las PDR, como se muestra en la **Tabla 3, Anexo**. Estos incluyeron los biomarcadores de antígenos de excreción-secreción de tripomastigotes de *T. cruzi* (TESA), antígenos de fase aguda eliminados (SAPA), antígenos recombinantes que representan la proteína citoplasmática y flagelar (TcF), epítomos específicos de linaje del antígeno menor de la superficie de tripomastigote (TSSA) (TSSApep específico para los linajes TcII, TcV y TcVI), y otros, como los péptidos 30, 36, Kmp-11, péptido 1, B13; 1F8; H49/JL7, péptido 2, TcD y TcE.

Disponibilidad de mercado y estado regulatorio de las PDR

En la **Figura 9** se muestra una descripción general de las PDR que están o estuvieron disponibles comercialmente en Bolivia, Brasil, Colombia y Paraguay. Las 16 PDR enumeradas habían recibido al menos una autorización regulatoria y la mayoría había recibido una autorización regulatoria estricta (SRA) de Unión Europea (UE) Sello CE (es decir, CE-IVD) o ANVISA Brasil. En total, actualmente se comercializan 11 pruebas en Bolivia (incluyendo 8 con SRA), 4 en Brasil (todas con SRA), 6 en Colombia (5 con SRA) y 2 en Paraguay con SRA.

Figura 9. Descripción general de las PDR comercialmente disponibles para la enfermedad de Chagas en Bolivia, Brasil, Colombia y Paraguay

Nombre del producto	Nombre de la compañía (país de la sede)	Producto con SRA ¹	PDR no se vende más				
				Bolivia	Brasil	Colombia	Paraguay ³
2 Onsite Chagas Ab Rapid test	CTK Biotech (EE. UU.)	CE-IVD, ANVISA		x	x	x	
5 Accu-Tell Chagas Cassette	AccuBiotech (China)	CE-IVD		x			
7 Chagas Ab cassette	Linear Chemicals S.L. (España)	CE-IVD	x			(x)	
8 Chagas AC Cassette	Xerion (Colombia)	-				x	
10 T. cruzi IgG Chagas Test cassette	Atlas Link Technology (China)	-		x			
13 ² Chagas Rapid Test Cassette (S/P)	Hangzhou AllTest Biotech Co., Ltd (China)	CE-IVD		x			
13 ² Chagas Rapid Test Cassette - S/P	Acro Biotech, Inc. (EE. UU.)	CE-IVD		x			
14 Chagas Antibody Test Cassette	Artron Laboratories (Canadá)	CE-IVD				x	x ³
15 Chagas Stat-Pak	Chembio Diagnostic Systems, Inc. (EE. UU.)	CE-IVD		x		x	
17 SD Biline Chagas AB rapid test	Abbott (Diagnóstico estándar) (EE. UU.)	CE-IVD, ANVISA		x	x	x	x ⁴
19 WL Check Chagas test	Wiener Lab (Argentina)	CE-IVD, ANVISA		x	x	x	
23 TR Chagas - Bio-Manguinhos	Bio-Manguinhos/Fiocruz (Brasil)	ANVISA			x		
24 Chagas Rapido First Response	Lemos (Argentina)	-		x			
26 ² Chagas Rapid Test Cassette (WB/S/P)	Hangzhou AllTest Biotech Co., Ltd (China)	CE-IVD		x			
26 ² Chagas Rapid Test Cassette - WB/S/P	Acro Biotech, Inc. (EE. UU.)	CE-IVD		x			
27 Chagas Ab Combo Rapid Test	Zhuhai Encode Medical Engineering Co., Ltd (China)	-	x	(x)		(x)	
34 Chagas Quick Test	Cypress Diagnostic (Bélgica)	CE-IVD	x	(x)			
35 Hexagon Chagas	Human Diagnostics (Alemania)	-	x			(x)	

Número de PDR actualmente disponible en cada país

11	4	6	2
----	---	---	---

El número de prueba corresponde al de la **Tabla 1**.

¹SRA = autorización regulatoria estricta

² Indicar pruebas duplicadas, es decir, el mismo número de referencia del producto comercializado bajo marcas diferentes.

³ Para Paraguay se solicitó el certificado de licencia de importación como prueba de autorización de comercialización en el país.

⁴ Chagas Stat-Pak de Chembio Diagnostic se comercializa potencialmente en Paraguay, pero no se pudo obtener el certificado de licencia de importación como prueba.

(x) indica que las PDR se vendieron en estos países anteriormente.

Análisis del desempeño de PDR

Es difícil comparar el desempeño de las PDR, ya que la información de cada prueba varía. Idealmente, las pruebas de alto desempeño exhiben un desempeño excelente (>98% de sensibilidad y >98% de especificidad) y no tienen reactividad cruzada contra parásitos coendémicos, como *Leishmania spp.* y *Plasmodium spp.*, y el no patógeno *Trypanosoma rangeli*. Además, se deben proporcionar datos de desempeño de PDR para mujeres embarazadas y bebés (especialmente niños mayores de 10 meses), ya que estas subpoblaciones son de especial interés para las pruebas de EC crónica. Los datos disponibles

para estos tres criterios se presentan a continuación.

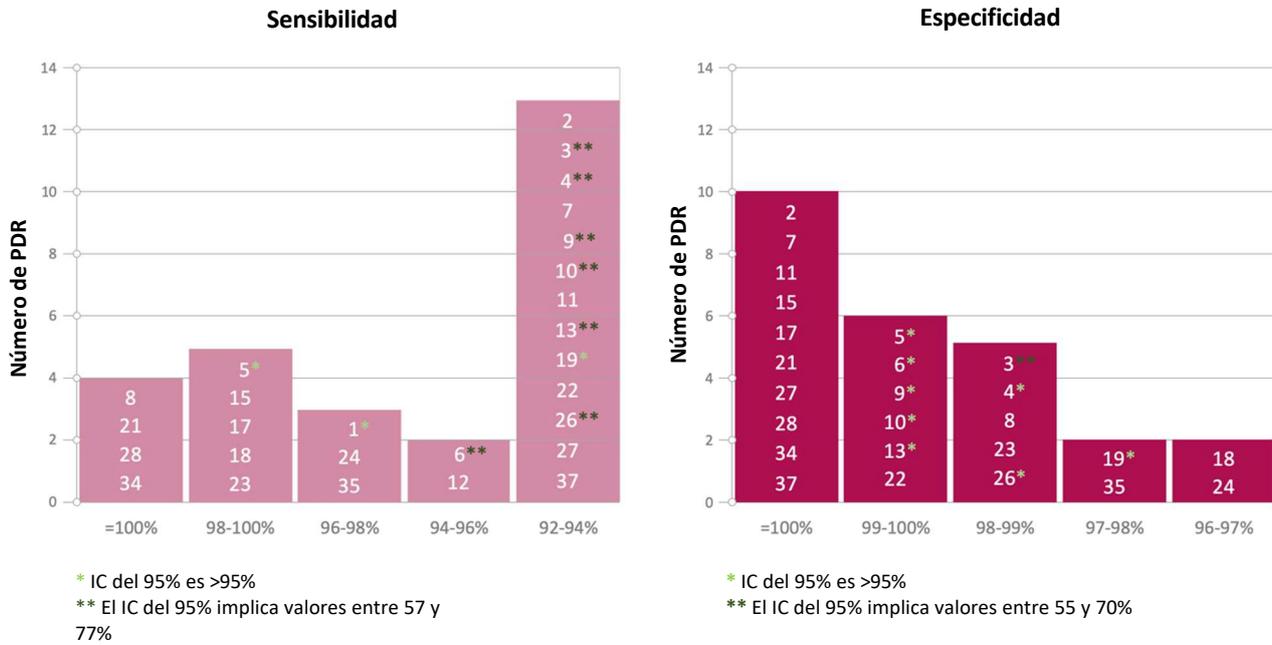
Datos clínicos declarados por los fabricantes en sus Instrucciones de Uso

La **Figura 10** muestra el desempeño clínico de las PDR en cuanto a su sensibilidad y especificidad, tal como declaran los fabricantes en las IDU proporcionadas. De las 39 PDR, 27 proporcionaron sensibilidad (solo 10 informaron intervalos de confianza [IC]) y 26 incluyeron datos de especificidad (solo 10 informaron el IC). En general, la mayoría de las PDR mostraron un desempeño aceptable, con una sensibilidad clínica >92% y una especificidad >98%. Las PDR se pueden clasificar en tres grupos según su desempeño (para obtener detalles adicionales de la prueba, incluidos los nombres de los fabricantes, ver el número de prueba correspondiente en la **Tabla 1, Anexo**):

1. **Alto desempeño** (sensibilidad >98% y especificidad >98%): este grupo comprendía ocho PDR, incluido Accu-Tell Chagas Cassette de AccuBiotech (prueba 5), Chagas AC Cassette de Xerion (prueba 8), Chagas Stat-Pak de Chembio Diagnostic Systems Inc. (prueba 15), SD Bioline Chagas Ab Rapid Test de Abbott (prueba 17), Trypanosoma Detect™ Rapid Test de InBios International Inc. (prueba 21), TR Chagas Bio-Manguinhos de Bio-Manguinhos/Fiocruz (prueba 23), Chagas Antibody Test Card de LumiQuick Diagnostics (prueba 28) y Chagas Quick Test de Cypress Diagnostics (prueba 34). Cabe destacar que los datos de IC del 95% solo se proporcionaron para el Accu-Tell Chagas Cassette de AccuBiotech (prueba 5).
2. **Desempeño aceptable con alta sensibilidad** (sensibilidad > 98% y especificidad 96–98%): Simple Chagas/Stick Chagas de Operon (prueba 18).
3. **Desempeño aceptable con alta especificidad** (sensibilidad del 92 al 98% y especificidad >98%): este grupo comprendía 13 PDR: Onsite Chagas Ab Rapid Test de CTK Biotech (prueba 2), Chagas Rapid Test Cassette de Certum® Diagnostics (prueba 3), TruQuick™ Chagas 40T de Meridian Bioscience (prueba 4), Cassette de Chagas Antibody Rapid Test de BTNX Inc. (prueba 6), Chagas Ab cassette de Linear Chemicals S.L. (prueba 7), Amunet prueba rapida Chagas de Amunet (prueba 9), T. cruzi IgG Chagas Test cassette de Atlas Link Technology (prueba 10), One-Step Chagas Ab Rapid Test de Span Biotech (prueba 11), Chagas Rapid Test Cassette (S/P) de Hangzhou AllTest Biotech CO., LTD. (prueba 13), Simple Chagas WB test de Operon (prueba 22), Chagas Rapid Test Cassette - WB/S/P de Acro Biotech, Inc. y otros (prueba 26, ver **Tabla 1**), Chagas Ab Combo Rapid Test de Zhuhai Encode Medical Engineering Co., Ltd. (prueba 27) y NADAL® Chagas IgG, test cassette de nal von minden GmbH (prueba 37).

Figura 10. Desempeño clínico de las PDR para la enfermedad de Chagas

Número de PDR por rangos de desempeño clínico (sensibilidad y especificidad) declarados por el fabricante en las instrucciones de uso (IDU)



Los números dentro de las columnas corresponden a los números de la **Tabla 1**; la ausencia de asteriscos significa que no se informó el IC del 95%.

Desempeño de las IDU	Sensibilidad	Especificidad	
Alto	>98%	>98%	8 PDR (5, 8, 15, 17, 21, 28, 23, 34)
Aceptable	>98%	96%–98%	1 PDR (18)
Aceptable	92%–98%	>98%	13 PDR (2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 22, 26, 27, 37)

Estudios independientes

Las pruebas (ver **Tabla 1, Anexo**) con más datos disponibles públicamente fueron Chagas Detect™ Plus Rapid Test de InBios International Inc. (prueba 1) y Chagas Stat-Pak de Chembio Diagnostic Systems (prueba 15), con 12 y 11 publicaciones, respectivamente. Ambas pruebas fueron incluidas en un número considerable de estudios realizados en los países de interés. Otras pruebas, como SD Bioline Chagas Ab Rapid Test de Abbott (prueba 17), Simple Chagas de Operon (prueba 18), WL Check Chagas de Weiner Lab (prueba 19) y Trypanosoma Detect™ Rapid Test de InBios International Inc. (prueba 21) tenían cinco estudios publicados cada uno, de los cuales al menos uno se había realizado en uno de los países de interés. Las pruebas restantes tuvieron entre cero y cinco publicaciones (**Tabla 4, Anexo**). Para las pruebas de mayor interés, se analizan a continuación los datos clínicos extraídos de las publicaciones (ver “*Selección de PDR según estado regulatorio, desempeño clínico y disponibilidad en los países de interés*”).

Reactividad cruzada

Debido a las manifestaciones diversas e inespecíficas de la EC, con frecuencia es mal diagnosticada. De hecho, la co-endemicidad de *Leishmania spp.* y los parásitos *T. cruzi* es uno de los factores que potencialmente podría afectar el desempeño de las pruebas de detección de anticuerpos de EC, ya que son causados por patógenos protozoarios cinetoplástidos relacionados. Por lo tanto, proporcionar evidencia en relación con la reactividad cruzada es de gran importancia al evaluar la capacidad de las PDR para la EC para distinguir entre la leishmaniasis y la EC y garantizar el manejo adecuado de los casos. Descubrimos que solo cinco PDR habían sido probadas para reactividad cruzada con muestras de individuos infectados con *Leishmania*; estos fueron Chagas Stat-Pak de Chembio Diagnostic Systems Inc. (prueba 15), Simple Chagas/Stick Chagas de Operon (prueba 18), WL Check Chagas test de Wiener Lab (prueba 19), WL Check Chagas test de Lemos (prueba 24) y la Chagas Ab Rapid test de Creative Diagnostics (prueba 30). La posible reactividad cruzada con *Leishmania* en individuos infectados con *Leishmania* solo se informó para la prueba WL Check Chagas test de Lemos (prueba 24). Se investigaron tres pruebas para determinar la posible reactividad cruzada de la malaria con muestras de individuos infectados con malaria; estos fueron Chagas Detect™ Plus Rapid Test de InBios International Inc. (prueba 1), Simple Chagas/Stick Chagas de Operon (prueba 18) y Chagas Ab Rapid Test de Creative Diagnostics (prueba 30).

Se informó reactividad cruzada con malaria para la segunda y tercera de estas pruebas.

Desempeño en subpoblaciones de interés (mujeres embarazadas y lactantes mayores de 10 meses)

Las subpoblaciones de mujeres embarazadas y lactantes (especialmente niños mayores de 10 meses) son de especial interés cuando se realizan pruebas de EC crónica. Las PDR podrían permitir la implementación de una estrategia de prueba y tratamiento dirigida a estas poblaciones durante la atención prenatal y posnatal. Sin embargo, la mayoría de los estudios que validaron el desempeño de las PDR para EC solo utilizaron muestras de poblaciones adultas. Descubrimos que solo se habían evaluado tres pruebas en mujeres embarazadas: Chagas Detect™ Plus Rapid Test y Trypanosoma Detect™ Rapid Test de InBios International Inc. (pruebas 1 y 21) y Chagas Sero K-SeT rapid diagnostic test de Coris Bioconcept (prueba 29). Para Chagas Detect™ Plus Rapid Test de InBios International Inc., cuatro estudios incluyeron muestras de mujeres embarazadas (uno informado en las instrucciones de uso y tres en estudios de terceros). En cuanto a los bebés, solo Trypanosoma Detect™ Rapid Test de InBios International Inc. (prueba 21; sin embargo, el fabricante acaba de anunciar que el producto se suspendió a partir de mayo de 2022) y Chagas Sero K-SeT rapid diagnostic test de Coris Bioconcept (prueba 29) se había evaluado en recién nacidos y bebés (en dos estudios de terceros). Sin embargo, estas pruebas no están disponibles en el mercado latinoamericano, lo que pone de relieve la necesidad de tener las PDR que están disponibles en los países de destino validadas entre estas subpoblaciones.

Realización de pruebas en diferentes países endémicos (unidades de tipificación discretas, DTUs)

T. cruzi comprende siete unidades de tipificación discretas (DTU). Algunas DTU son más comunes que otras en infecciones humanas en diferentes países endémicos, y existe una distribución teórica de las DTU, como se muestra en la **Figura 2**. Las DTU correspondientes a los antígenos utilizados en las pruebas disponibles comercialmente pueden no corresponder con las que se encuentran en países endémicos, lo que podría afectar el desempeño de las pruebas. Además, las respuestas inmunitarias varían geográficamente, lo que podría afectar la capacidad de una prueba para detectar anticuerpos contra *T. cruzi*. FIND está desarrollando actualmente una nueva PDR con Dx DCN (EE. UU.), que teóricamente será más precisa que las PDR disponibles comercialmente en todas las regiones endémicas (es decir, con una detección mejorada de varias DTU). Será necesario realizar estudios en varios países para evaluar el desempeño de las LFA y su utilidad para el manejo de casos en diferentes entornos epidemiológicos, para tener en cuenta la diversidad de las DTU.

Selección de PDR

Selección de PDR según estado regulatorio, desempeño clínico y disponibilidad en los países de interés

Se realizó una selección tentativa de las PDR más prometedoras con base en los siguientes tres criterios: (i) autorización regulatoria y estado de disponibilidad en el mercado, (ii) desempeño clínico (comparando datos de las IDU y algunos estudios independientes), y (iii) comercialización en el cuatro países de interés (**Figura 11** y **Tabla 4, Anexo**). En total, se identificaron 17 PDR disponibles en el mercado y que recibieron una estricta autorización regulatoria (autorización de la FDA, Sello CE, NMPA de China o ANVISA de Brasil). Entre ellos, cuatro PDR mostraron “alto desempeño”, con sensibilidad y especificidad informadas > 98% en las IDU o al menos dos estudios independientes. Solo Chagas Stat-Pak de Chembio Diagnostic Systems Inc. (prueba 15) exhibió un alto desempeño en estudios independientes (Angheben et al., 2019; Egüez et al., 2017; Lozano et al., 2019; Suescún-Carrero et al., 2021). Las cuatro pruebas de alto desempeño están actualmente en el mercado en al menos uno de los países de interés (Brasil, Bolivia, Colombia o Paraguay). Por lo tanto, las PDR potencialmente más interesantes (PDR en el grupo 1 en la **Figura 11**) fueron:

- Accu-Tell Chagas Cassette de AccuBiotech (prueba 5)
- Chagas Stat-Pak de Chembio Diagnostic Systems Inc. (prueba 15)
- SD Bioline Chagas Ab Rapid test de Abbott (prueba 17)
- TR Chagas Bio-Manguinhos de Bio-Manguinhos-Fiocruz (prueba 23)

De estas PDR, solo Chagas Stat-Pak de Chembio Diagnostic Systems Inc. (prueba 15) tenía datos que mostraban que no presentaba reacciones cruzadas en individuos infectados con *Leishmania*. Las IDU de TR Chagas Bio-Manguinhos de Bio-Manguinhos-Fiocruz (prueba 23) declararon que hubo un 4% de reactividad cruzada, pero no mencionaron contra qué

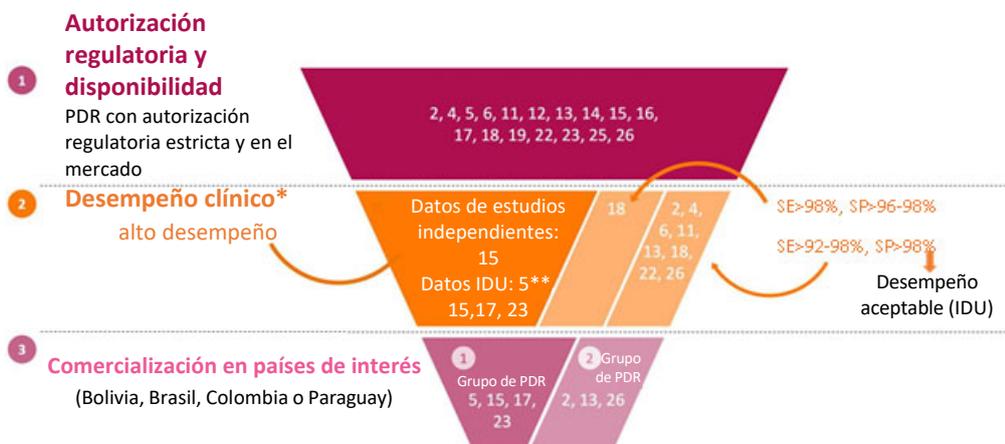
patógenos se probó. Las otras dos PDR no tenían datos de reactividad cruzada, y ninguna de las cuatro PDR tenía datos relacionados con la reactividad cruzada en personas infectadas con malaria.

Aunque un total de otras nueve PDR mostraron un desempeño aceptable (sensibilidad > 98% y especificidad 96–98%, o sensibilidad 92–98% y especificidad > 98%), solo tres estaban actualmente disponibles en el mercado en al menos uno de los cuatro países de interés y cayeron en la categoría del “Grupo 2 de PDR” (**Figura 11**); éstas eran:

- Onsite Chagas Ab Rapid Test de CTK Biotech (prueba 2)
- Chagas Rapid Test Cassette - S/P de Acro Biotech Inc. y Hangzhou AllTest Biotech CO., LTD (prueba 13)
- Chagas Rapid Test Cassette - WB/S/P, de Acro Biotech Inc. y otros (prueba 26, ver **Tabla 1**)

No hay datos de reactividad cruzada para *Leishmania spp.* o la malaria estaban disponibles para cualquiera de estas PDR.

Figura 11. Identificación de las PDR más prometedoras para la EC según la autorización regulatoria, el desempeño clínico y el estado de comercialización



PDR que se ajustan a todos los criterios (incluido el alto desempeño)

- 5 - Accu-Tell Chagas Cassette de AccuBiotech (China)
- 15 - Chagas Stat-Pak de Chembio Diagnostic Systems, Inc. (EE. UU.)
- 17 - SD Bioline Chagas AB rapid test de Abbott (EE. UU.)
- 23 - TR Chagas - Bio-Manguinhos de Bio-Manguinhos/Fiocruz (Brasil)

Los números de prueba corresponden a los de **Tabla 1**.

Es de destacar que el 8-Chagas AC Cassette de Xerion (Colombia) cumple con todos los criterios excepto la autorización, tiene Colombia INVIMA.
*SE= sensibilidad, SP= especificidad. Las PDR 14, 16, 25 son potencialmente interesantes; sin embargo, los datos clínicos no fueron accesibles.
** PDR que muestra datos sobre el IC del 95% >90%

Los datos de desempeño clínico de la literatura se revisaron en detalle para los productos potencialmente más interesantes (grupos 1 y 2 de PDR, **Figura 11**). De particular interés fueron los estudios en los que se evaluaron varias PDR en paralelo. Los principales resultados

de esta revisión fueron los siguientes:

1. El alto desempeño de Chagas Stat-Pak de Chembio Diagnostic Systems Inc. (prueba 15) basado en datos de las IDU fue bien respaldado por dos estudios clínicos independientes y un metanálisis. Ambos estudios clínicos compararon el desempeño de esta PDR con algoritmos locales para el diagnóstico de EC y fueron estudios prospectivos realizados en Bolivia (342 pacientes) y Colombia (305 pacientes) (Egüez et al., 2017; Suescún-Carrero et al., 2021). Ambos estudios mostraron excelentes resultados para la prueba, con sensibilidades del 100% (IC del 95% 99,8-100% y 95,9-100%) y especificidades del 99,3% (IC del 95% 99,3-99,8%) y 100% (IC del 95% 98,3 – 100%) en Bolivia y Colombia, respectivamente. Otra publicación confirmó que esta PDR podría usarse como herramienta de detección incluso si se usa como una prueba independiente, debido a la gran cantidad de personas evaluadas en áreas endémicas (Angheben et al., 2019). Este metanálisis comparó más de 4574 registros de datos de desempeño evaluados individualmente de países endémicos y no endémicos y encontró que la prueba mostró una sensibilidad general del 97% (IC del 95% 87,6–99,3%) y una especificidad del 99,4% (IC del 95% 98,6–99,8%).
2. El alto desempeño de SD Bioline Chagas Ab Rapid test de Abbott (prueba 17) también fue respaldado por evidencia de la literatura. Primero, un estudio comparó el desempeño de esta PDR con algoritmos locales para el diagnóstico de EC en un estudio prospectivo en Argentina, basado en más de 600 muestras de sangre total. La PDR mostró una sensibilidad del 97,2% (IC del 95% 93,5–100%) y una especificidad del 99,7% (IC del 95% 96,2–99,2%) (López-Albizu et al., 2020). En segundo lugar, un estudio retrospectivo comparó otras 10 PDR en paralelo, utilizando muestras muy difíciles (cargas de anticuerpos medias o bajas) de países endémicos. El desempeño de la PDR fue más bajo que el proporcionado por el fabricante, pero aun así aceptable, dadas las muestras difíciles analizadas (sensibilidad y especificidad > 90%, IC del 95% no informado) (Sánchez-Camargo et al., 2014).
3. Accu-Tell Chagas Cassette de AccuBiotech (prueba 5) solo fue identificado en un estudio de evaluación de desempeño, el cual fue ejecutado en el Laboratorio Nacional de Referencia para el diagnóstico de EC en Bolivia. Su desempeño fue bajo en términos de especificidad, del 84,6%, pero tuvo una sensibilidad del 100%. Este estudio comparó el desempeño de esta PDR con algoritmos locales para el diagnóstico de EC, utilizando 44 muestras almacenadas (Informe técnico del NHI en Bolivia – INLASA – Informe Técnico MS/INLASA/IUD/IT/47/2018).
4. Onsite Chagas Ab Rapid Test de CTK Biotech (prueba 2) mostró un desempeño aceptable en una evaluación independiente, que involucró un estudio retrospectivo con muestras de países endémicos (sensibilidad y especificidad >90%, IC del 95% no informado), pero menor que la declarada por el fabricante (Sánchez-Camargo et al., 2014).
5. No se identificaron estudios independientes para una de las pruebas con alto desempeño, declarado en las IDU, TR Chagas - Bio-Manguinhos de Bio-Manguinhos/Fiocruz (prueba 23), o para las otras dos PDR potencialmente

interesantes con desempeño moderado: Chagas Rapid Test Cassette - S/P de Acro Biotech Inc. y Hangzhou AllTest Biotech CO., LTD (prueba 13) y Chagas Rapid Test Cassette - WB/S/P de Acro Biotech Inc. y otros (prueba 26, **Tabla 1**).

PDR fabricadas en América Latina pero no seleccionadas previamente (basado en los criterios de la **Figura 11**):

- Chagas AX Cassette de Xerion (prueba 8), fabricado en Colombia
- Chagas Rapido First Response de Lemos (prueba 24), fabricado en Argentina
- WL Check Chagas test de Wiener Lab (prueba 19), fabricado en Argentina, con distribuidores locales en Bolivia y Argentina

De estas PDR fabricadas localmente, solo WL Check Chagas test de Wiener Lab (prueba 19) había recibido una autorización regulatoria estricta (Sello CE y ANVISA de Brasil). Esta PDR no se seleccionó previamente debido a los estrictos criterios que aplicamos para los datos clínicos declarados en las IDU (**Figura 11**), pero su desempeño estuvo cerca de los criterios aceptables, con una sensibilidad del 93,8% (IC del 95% 91,1–96,6%), especificidad del 97,89% (IC del 95% 97,1–98,7%) y reactividad cruzada negativa con *Leishmania*. Su desempeño también ha sido validado en dos estudios independientes. El primero fue un estudio prospectivo realizado en Argentina con más de 600 muestras de sangre total, comparando el desempeño de la prueba con el algoritmo local para el diagnóstico de EC, donde la prueba mostró una sensibilidad del 93,4% (IC del 95% 88,2–98,6%) y especificidad del 99,1% (IC del 95% 98,1–100%) (López-Albizu et al., 2020). El segundo fue un estudio de validación retrospectivo que comparó 10 PDR diferentes en paralelo, usando muestras muy desafiantes (cargas de anticuerpos medias o bajas) de países endémicos. La sensibilidad y la especificidad de la prueba fueron del 88,7% y el 97%, respectivamente (IC del 95% no disponible) (Sánchez-Camargo et al., 2014).

Las otras PDR producidas localmente, Chagas AC Cassette de Xerion (prueba 8) y Chagas Rapido First Response de Lemos (prueba 24), no habían recibido una autorización regulatoria estricta, ya que el primero se registró solo en Colombia y el segundo se registró solo en Bolivia y Argentina. Según los datos de las IDU, Chagas Rapido First Response de Lemos (prueba 24) puede tener una posible reacción cruzada con *Leishmania*, pero mostró un buen desempeño en un estudio prospectivo de casi 600 muestras de pacientes en Argentina, mostrando una sensibilidad y especificidad del 96,4% y del 96,4%, respectivamente (IC del 95% no informado). Este alto desempeño también fue respaldado por un estudio retrospectivo de terceros, en el que se encontró que la prueba tenía una sensibilidad del 99,5% (IC del 95% 95,3–99,7%) y una especificidad del 96,2% (IC del 95% 94,3–99,3%). en comparación con las pruebas de referencia locales compuestas (Barfield et al., 2011).

También incluimos como prueba de interés las PDR WL Check Chagas test de Wiener Lab (prueba 19) (desempeño cercano a aceptable).

Consideraciones adicionales para la selección de PDR: nivel de uso de atención médica

Otro aspecto que podría ser clave para la selección final de las PDR es la facilidad de uso de una prueba, su nivel de uso relacionado con la atención médica y los perfiles de usuario objetivo (ver **Anexo, Tabla 1** para ver la lista de las PDR y la **Tabla 2** para definiciones de niveles de atención). Cabe destacar que, entre las PDR tentativamente seleccionadas que se muestran en la **Figura 11** (Grupos 1 y 2), solo SD Bioline Chagas Ab Rapid test de Abbott (prueba 17) y Chagas Rapid Test Cassette - S/P de Acro Biotech Inc. (prueba 13) no se puede utilizar con una muestra de sangre por punción digital. Chagas Rapid Test Cassette - S/P de Acro Biotech Inc. (prueba 13) requiere un centro de atención primaria de la salud (L1, nivel de atención médica 1), ya que el suero o el plasma deben extraerse de la sangre completa antes del uso de la PDR. SD Bioline Chagas Ab Rapid test de Abbott (prueba 17) solo se puede utilizar en instalaciones comunitarias que pueden procesar una muestra de sangre completa de 100 µl y, por lo tanto, se clasificó como nivel sanitario L0/L1. Todas las demás PDR tentativamente seleccionadas, incluidas TR Chagas Bio-Manguinhos de Bio-Manguinhos/Fiocruz (prueba 23) y WL Check Chagas test de Wiener Lab (prueba 19), se pueden usar a nivel comunitario (N0, nivel de atención 0) por un lego.

7.4 Tecnologías innovadoras

Durante nuestra investigación se identificaron algunas tecnologías nuevas e interesantes que podrían ayudar en el diagnóstico de la EC. Tres de ellos están actualmente en desarrollo y se mencionaron con brevedad anteriormente; algunos detalles más se dan a continuación.

Tecnologías moleculares

Uno de los ensayos prometedores en desarrollo es un prototipo LAMP de Eiken Chemical Co. Ltd. LAMP es un método para la amplificación de ácidos nucleicos que no requiere un termociclador costoso (Besuschio et al., 2017). Este ensayo de POC molecular se está probando actualmente en Argentina, Bolivia y Paraguay para validar su implementación para el control de ECC. Este estudio también evaluará la plataforma utilizada para obtener el ADN purificado requerido para el ensayo (financiado por el Global Health Innovative Technology Fund (GHIT), 2021–2023).

Las pruebas de amplificación por recombinasa polimerasa (RPA) se describen en la literatura como útiles para la detección de parásitos como *Leishmania spp.* (Cossío et al., 2021). Al igual que con los ensayos LAMP, las pruebas RPA permiten una amplificación sensible, específica y rápida del ADN en condiciones isotérmicas y son potencialmente aplicables como pruebas POC (Castellanos-Gonzalez et al., 2018; Rivero et al., 2017). Un prototipo de prueba RPA, junto con una prueba de flujo lateral (LF-RPA), pudo identificar la infección por *T. cruzi* en perros (Jimenez-Coello et al., 2018) y la infección por COVID-19 en humanos (tecnología adquirida por Abbott).

Tecnologías de imagen

Investigadores de la Universidad de California en Los Ángeles han desarrollado un dispositivo basado en inteligencia artificial que puede detectar parásitos *T. cruzi* en movimiento en muestras de sangre completa.

Esta tecnología *label-free* se basa en un algoritmo de aprendizaje profundo que analiza la motilidad de los parásitos; no requiere ningún procesamiento de muestra o refrigeración. El dispositivo podría ser potencialmente muy útil en entornos de bajos recursos debido a su alta sensibilidad (límite de detección de 10 parásitos por ml de sangre), portabilidad y facilidad de uso. El estado actual de esta tecnología no permite diferenciar automáticamente varios parásitos (Zhang et al., 2018); sin embargo, los métodos basados en el aprendizaje profundo están comenzando a usarse en la investigación para identificar parásitos en frotis de sangre. El objetivo es mejorar su sensibilidad de detección a partir de imágenes de microscopía (Jung, 2021; Pereira et al., 2020).

Tecnologías basadas en antígenos

Actualmente se está desarrollando una PDR de flujo lateral basada en anticuerpos que se unen a antígenos de *T. cruzi* en la sangre de individuos infectados. La presencia de estos antígenos dirigidos es indicativa de una infección activa, mientras que se anticipa que el tratamiento exitoso dará como resultado su disminución o desaparición. Kephra Diagnostics está desarrollando este ensayo, con el objetivo de proporcionar un método para monitorear el tratamiento de la EC (CD-Rapid Test, prueba 33).

7.5 Información general sobre fabricantes de pruebas para EC

Identificamos un total de 95 fabricantes diferentes de herramientas de diagnóstico para EC. Solo dos fabricantes produjeron más de una PDR para EC: InBios International Inc. (EE. UU.), con Chagas Detect™ Plus Rapid Test y Trypanosoma Detect™ Rapid Test (pruebas 1 y 21, **Tabla 1**); y Operon (España), con Simple Chagas/Stick Chagas y Simple Chagas WB test (pruebas 18 y 22, **Tabla 1**). En ambos casos, la PDR diferían en el tipo de plataforma utilizada (tira versus cassette), y cada plataforma requería un tipo de muestra diferente. Sin embargo, InBios International Inc. ha anunciado que los dos productos (prueba 1, prueba 21) se discontinuaron en mayo de 2022. Operon no comercializa sus productos en América Latina.

En cuanto a fabricantes locales en la región latinoamericana encontramos un total de 19 fabricantes con sede en Argentina (3), Brasil (7), Chile (1), Colombia (1), Cuba (1), México (3), Paraguay (1) y Uruguay (1). Lemos y Wiener Lab, en Argentina, producen y adquieren inmunoensayos PDR y no PDR. Wiener Lab no solo proporciona pruebas serológicas, sino que también está desarrollando pruebas moleculares. Lemos proporciona pruebas directamente desde su sede en dos países de interés (Bolivia y Colombia), mientras que Wiener Lab utiliza distribuidores locales en tres países de interés (Bolivia, Brasil y Colombia). Bio-Manguinhos/Fiocruz, de Brasil, produce y adquiere una PDR en Brasil. Estas tres compañías se han comprometido previamente con FIND para realizar estudios de evaluación del desempeño de las pruebas.

8. Discusión

8.1 Análisis competitivo de las pruebas diagnósticas de EC identificadas

El diagnóstico de EC crónica en América Latina es complejo, ya que actualmente requiere al menos dos pruebas de laboratorio como ELISA, HAI o IFA. A pesar de su potencial para mejorar las estrategias de prueba y tratamiento, las PDR para EC no se han implementado ampliamente en los sistemas de salud pública en las regiones endémicas de América Latina.

Este informe tiene como objetivo ayudar a las partes interesadas del sector de la salud a seleccionar PDR apropiadas que estén disponibles comercialmente en regiones endémicas, especialmente en los cuatro países de interés (Bolivia, Brasil, Colombia y Paraguay). En total, hay 39 PDR diferentes para EC. La mayoría son LFA que se dirigen a los anticuerpos contra *T. cruzi*, con un 68% de las PDR adecuadas para su uso a nivel comunitario (que requieren solo una gota de sangre entera). La mayoría de estas PDR brindan evidencia clínica en sus IDU, y algunas de ellas están respaldadas por evidencia obtenida en estudios independientes de terceros, lo que demuestra que podrían ser lo suficientemente precisas como para recomendarlas para el diagnóstico de EC en áreas endémicas. El uso de las PDR en entornos con recursos limitados tiene el potencial de revolucionar el diagnóstico de la EC crónica, aunque quedan por validar nuevos algoritmos que combinen varias PDR (Angheben et al., 2019; Barfield et al., 2011; Egüez et al., 2017; Lopez-Albizu et al., 2020; Lozano et al., 2019; Sánchez-Camargo et al., 2014; Suescún-Carrero et al., 2021).

Seleccionamos las PDR con el mayor potencial, según el estricto estado de autorización regulatoria, la disponibilidad en el mercado, el desempeño clínico y la comercialización en los cuatro países de interés. Idealmente, también se deben considerar otros criterios al comparar las diversas PDR, como la reactividad cruzada y las evaluaciones clínicas realizadas en subpoblaciones relevantes, es decir, mujeres embarazadas y bebés. Sin embargo, tales datos faltaban para la mayoría de las PDR. En resumen, ninguna de las PDR cumple con todos los criterios además de poseer un cronograma de adquisición corto, ser de bajo costo y ser fácil de usar a nivel comunitario. Sin embargo, identificamos ocho LFA prometedores para el diagnóstico de EC crónica en los cuatro países de interés y clasificamos estas PDR en tres categorías:

1. Cuatro PDR con alto desempeño (sensibilidad y especificidad >98%), autorización regulatoria estricta y comercializados en los países de interés: TR Chagas Bio-Manguinhos de Bio-Manguinhos/Fiocruz, Accu-Tell Chagas Cassette de AccuBiotech, SD Bioline Chagas Ab Rapid test de Abbott y Chagas Stat-Pak de Chembio Diagnostic Systems Inc. Sin embargo, ni TR Chagas Bio-Manguinhos de Bio-Manguinhos/Fiocruz ni Accu-Tell Chagas Cassette de AccuBiotech han sido validados en ningún estudio independiente. SD Bioline Chagas Ab Rapid Test de Abbott solo se puede utilizar en instalaciones comunitarias que puedan procesar muestras de 100 µL de sangre completa. Chagas Stat-Pak de Chembio Diagnostic

Systems Inc. es la única prueba que no muestra reactividad cruzada contra *Leishmania*.

2. Tres PDR con un desempeño aceptable (sensibilidad >98% y especificidad del 96% al 98% o sensibilidad del 92% al 98% y especificidad >98%), autorización regulatoria estricta y comercializada en al menos uno de los cuatro países de interés: Onsite Chagas Ab Rapid test de CTK Biotech; Chagas Rapid Test Cassette - S/P de Acro Biotech Inc y Hangzhou AllTest Biotech Co., Ltd; y Chagas Rapid Test Cassette - WB/S/P de Acro Biotech y otros. Solo Onsite Chagas Ab Rapid test de CTK Biotech se investigó en un estudio independiente y mostró un desempeño moderado/aceptable (sensibilidad y especificidad >90%) con muestras de países endémicos. A excepción de Chagas Rapid Test Cassette - S/P de Acro Biotech Inc., que requiere una muestra de suero o plasma, las otras PDR solo requieren muestras de sangre por punción digital y son apropiadas para su uso a nivel comunitario.
3. Otra PDR, WL Check Chagas test de Wiener Lab, no cumplió con los criterios de selección debido a un desempeño ligeramente bajo; sin embargo, tiene un desempeño casi aceptable (93,9% de sensibilidad y 97,9% de especificidad). Además, no muestra reactividad cruzada con *Leishmania* y puede utilizarse a nivel comunitario.

8.2 Desafíos para el diagnóstico de pacientes con riesgo de EC en América Latina

Hay varios desafíos que enfrenta el diagnóstico de EC crónica en países endémicos, incluyendo (i) el acceso a la atención médica en áreas remotas dentro de cada país; (ii) limitada conciencia y conocimiento de los médicos en algunos países, debido a que la EC se ha asociado principalmente con la pobreza y las regiones selváticas debido a la presencia de vectores; por lo tanto, la EC no se considera un riesgo en municipios o ciudades más grandes, donde la migración de personas de áreas rurales ha ido en aumento en los últimos años y donde la transmisión congénita es la principal vía de transmisión; y (iii) acceso limitado a laboratorios capaces de realizar pruebas de confirmación. Aunque la inclusión de las PDR en los algoritmos de diagnóstico para la EC crónica en los países de ingresos bajos y medianos podría ayudar a reducir la brecha diagnóstica en áreas con recursos y acceso limitados, no resolverá todos estos problemas (Olivera, 2018).

Una de las mayores barreras para controlar la EC es la falta de un diagnóstico y tratamiento oportunos de los recién nacidos de mujeres infectadas por la EC. Las pruebas serológicas no se pueden utilizar para diagnosticar la infección por *T. cruzi* en los recién nacidos, ya que los anticuerpos maternos pueden producir resultados falsos positivos (Abrás et al., 2017; Rodríguez et al., 2005). Si bien los algoritmos para el diagnóstico de EC en niños varían en los cuatro países de interés, en general, los niños nacidos de madres infectadas se analizan mediante métodos parasitológicos (principalmente microscopía) poco después del nacimiento y nuevamente entre los 8 y los 12 meses mediante métodos serológicos. Los niños que dan positivo por métodos parasitológicos y/o serológicos se consideran positivos

para ECC y reciben tratamiento. Sin embargo, este enfoque también retrasa el acceso rápido al tratamiento debido a la baja sensibilidad de los métodos microscópicos y la pérdida de seguimiento de los niños de 8 a 12 meses (Bern et al., 2009; Bua et al., 2013); por lo tanto, un número considerable de casos de ECC se pasan por alto en países endémicos (Picado et al., 2018).

A pesar de su disponibilidad y de las recomendaciones en algunas de las guías elaboradas en los países de interés (por ejemplo, Colombia y Paraguay) (DGVs Paraguay, 2015; Instituto Nacional De Salud – INS. Colombia, 2017), las pruebas moleculares rara vez se utilizan para diagnosticar ECC. Aunque las herramientas moleculares superan el algoritmo de diagnóstico actual utilizado para ECC (Diez et al., 2008; Messenger et al., 2017; Montes-Rincón et al., 2016; Mora et al., 2005; Virreira et al., 2003), solo Chile, entre los países endémicos, utiliza rutinariamente la PCR como parte de su estrategia nacional de diagnóstico de EC. Sin embargo, se ha demostrado que este es un enfoque altamente rentable (Gobierno de Chile, 2014). Además, recientemente se publicó la primera evaluación prospectiva de un método estandarizado de qPCR en Argentina (Benatar et al., 2021). Este estudio mostró que la prueba qPCR de ADN de *T. cruzi* de Wiener Lab obtiene una alta sensibilidad en comparación con las pruebas parasitológicas actuales para detectar ECC en los primeros meses de vida. Con base en estos resultados, el algoritmo utilizado para el diagnóstico de ECC en Argentina se encuentra actualmente en revisión. Por el contrario, en algunos países no endémicos de renta alta, como España y Suiza, la PCR forma parte del algoritmo diagnóstico de la ECC (Conselleria de sanitat – Comunitat Valenciana., 2009; Jackson et al., 2009). Identificamos kits de PCR para la detección de *T. cruzi* disponibles comercialmente, como RealCycler CHAG (Progenie, España) y TCRUZIDNA.CE (Diagnostics Bioprobes Srl, Italia). Sin embargo, su implementación en regiones endémicas sigue siendo limitada debido a factores como la falta de evidencia clínica, la falta de estandarización, la complejidad, los altos costos y la necesidad de transporte en cadena de frío.

Actualmente se están desarrollando tecnologías prometedoras que podrían superar algunos de estos obstáculos, como el kit de detección Loopamp *Trypanosoma cruzi* que está desarrollando Eiken Chemical Co. Ltd, o un método RPA (Besuschio et al., 2017; Castellanos-Gonzalez et al., 2018; Rivero et al., 2017). También se encontraron en la literatura algunos métodos parasitológicos nuevos e interesantes que podrían mejorar la sensibilidad de la detección de parásitos usando un microscopio, y que recientemente han demostrado ser herramientas de detección rápidas y rentables adecuadas para su implementación en los países de ingresos bajos y medianos (Zhang et al., 2018).

8.3 Desafíos para los fabricantes

Identificamos varios desafíos que enfrentan los fabricantes. A nivel de mercado, se debe mejorar la disponibilidad y asequibilidad de los diagnósticos prioritarios en América Latina. En general, los fabricantes estaban dispuestos a discutir estos temas y compartieron la información relevante solicitada. Desde la perspectiva de los fabricantes, varios problemas dificultan la disponibilidad: (i) el precio extremadamente bajo de las pruebas de EC en

algunos países de América Latina, (ii) los cambios recientes en los estrictos procesos de autorización regulatoria que son complejos y, por lo tanto, costosos (como obtener un certificado CE - Sello CE), (iii) una preferencia por la fabricación de pruebas serológicas para COVID-19 en lugar de PDR para EC, ya que actualmente la demanda es mayor y el mercado más favorable, y (iv) la pandemia de COVID-19 también ha tenido un impacto en la logística y los suministros globales, con la subsiguiente sobreventa del mercado de fletes y retrasos en la entrega de productos debido a que las tarifas de transporte se han disparado.

Curiosamente, encontramos un fabricante de Brasil, Bio-Manguinhos/Fiocruz, que produce y adquiere una PDR de EC, y dos fabricantes argentinos, Lemos y Wiener Lab, que producen y adquieren tanto una PDR de EC como otras tecnologías. Bio-Manguinhos/Fiocruz y Wiener Lab cuentan con estrictas autorizaciones regulatorias, ANVISA y CE, respectivamente, para sus productos.

9. Conclusión

El uso de PDR podría revolucionar el diagnóstico de EC crónica en entornos de recursos limitados, especialmente si se incluyen como parte de un algoritmo que recomienda el uso de una combinación de varias pruebas. En este análisis panorámico, se identificaron un total de 39 PDR diferentes para EC, la mayoría de los cuales son LFA serológicos que se dirigen a anticuerpos contra *T. cruzi*. De estas pruebas, 11 se comercializan actualmente en Bolivia, 4 en Brasil, 6 en Colombia y 2 en Paraguay. En este informe, hemos realizado una selección tentativa de las ocho PDR más prometedoras en función de varios criterios, incluida la autorización regulatoria estricta, el desempeño clínico y la disponibilidad de mercado en los cuatro países de interés.

También se están desarrollando pruebas innovadoras para el diagnóstico de la EC congénita. Los que se encuentran en la etapa más avanzada son las pruebas POC, por ejemplo, LAMP y RPA, que reducen en gran medida la complejidad y el coste del diagnóstico molecular. También se están desarrollando métodos basados en el aprendizaje profundo para mejorar la sensibilidad de las pruebas parasitológicas basadas en imágenes de frotis de sangre.

Este análisis ha resaltado la falta de evidencia relacionada con el desempeño de nuevos productos de diagnóstico en varias regiones endémicas de EC, una circunstancia que inhibe la implementación de tales productos. Además, muchos factores pueden afectar potencialmente el desempeño de una prueba, incluida la variabilidad genética de *T. cruzi*, la coendemicidad de otros parásitos como *Leishmania* y los diferentes niveles de prevalencia entre áreas rurales y urbanas. Por lo tanto, llamamos la atención sobre la necesidad de crear un repositorio de muestra que represente los diferentes escenarios epidemiológicos y clínicos en los países de interés, que luego se puede utilizar para probar nuevas herramientas que se encuentran actualmente en desarrollo.

10. Referencias

- Abras, A., Gállego, M., Muñoz, C., Juiz, N. A., Ramírez, J. C., Cura, C. I., Tebar, S., Fernández-Arévalo, A., Pinazo, M.-J., de la Torre, L., Posada, E., Navarro, F., Espinal, P., Ballart, C., Portús, M., Gascón, J., & Schijman, A. G. (2017). Identification of *Trypanosoma cruzi* Discrete Typing Units (DTUs) in Latin-American migrants in Barcelona (Spain). *Parasitology International*, 66(2), 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2016.12.003>
- Angheben, A., Buonfrate, D., Cruciani, M., Jackson, Y., Alonso-Padilla, J., Gascon, J., Gobbi, F., Giorli, G., Anselmi, M., & Bisoffi, Z. (2019). Rapid immunochromatographic tests for the diagnosis of chronic chagas disease in at-risk populations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007271>
- Barfield, C. A., Barney, R. S., Crudder, C. H., Wilmoth, J. L., Stevens, D. S., Mora-Garcia, S., Yanovsky, M. J., Weigl, B. H., & Yanovsky, J. (2011). A highly sensitive rapid diagnostic test for Chagas disease that utilizes a recombinant *Trypanosoma cruzi* antigen. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 58(3), 814–817. <https://doi.org/10.1109/TBME.2010.2087334>
- Barnabé, C., De Meeûs, T., Noireau, F., Bosseno, M.-F., Monje, E. M., Renaud, F., & Brenière, S. F. (2011). *Trypanosoma cruzi* discrete typing units (DTUs): microsatellite loci and population genetics of DTUs TcV and TcI in Bolivia and Peru. *Infection, Genetics and Evolution : Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 11(7), 1752–1760. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.07.011>
- Basile, L., Jansa, J. M., Carlier, Y., Salamanca, D. D., Angheben, A., Bartoloni, A., Seixas, J., Van Gool, T., Canavate, C., Flores-Chavez, M., Jackson, Y., Chiodini, P. L., & Albajar-Vinas, P. (2011). Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. *Euro Surveillance : Bulletin European Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 16(37).
- Benatar, A. F., Danesi, E., Besuschio, S. A., Bortolotti, S., Cafferata, M. L., Ramirez, J. C., Albizu, C. L., Scollo, K., Baleani, M., Lara, L., Agolti, G., Seu, S., Adamo, E., Lucero, R. H., Irazu, L., Rodriguez, M., Poeylaut-Palena, A., Longhi, S. A., Esteva, M., ... Schijman, A. G. (2021). Prospective multicenter evaluation of real time PCR Kit prototype for early diagnosis of congenital Chagas disease. *EBioMedicine*, 69, 103450. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103450>
- Bern, C., Verastegui, M., Gilman, R. H., Lafuente, C., Galdos-Cardenas, G., Calderon, M., Pacori, J., Del Carmen Abastoflor, M., Aparicio, H., Brady, M. F., Ferrufino, L., Angulo, N., Marcus, S., Sterling, C., & Maguire, J. H. (2009). Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz, Bolivia. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 49(11), 1667–1674. <https://doi.org/10.1086/648070>
- Besuschio, S. A., Llano Murcia, M., Benatar, A. F., Monnerat, S., Cruz, I., Picado, A., Curto, M. de L. Á., Kubota, Y., Wehrendt, D. P., Pavia, P., Mori, Y., Puerta, C., Ndung'u, J. M., & Schijman, A. G. (2017). Analytical sensitivity and specificity of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) kit prototype for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in human blood samples. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(7), e0005779. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005779>
- Bua, J., Volta, B. J., Perrone, A. E., Scollo, K., Velázquez, E. B., Ruiz, A. M., De Rissio, A. M., & Cardoni, R. L. (2013). How to improve the early diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection: relationship between validated conventional diagnosis and quantitative DNA amplification in congenitally infected children. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(10), e2476. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002476>

- Caballero, Z. C., Sousa, O. E., Marques, W. P., Saez-Alquezar, A., & Umezawa, E. S. (2007). Evaluation of serological tests to identify *Trypanosoma cruzi* infection in humans and determine cross-reactivity with *Trypanosoma rangeli* and *Leishmania* spp. *Clinical and Vaccine Immunology : CVI*, *14*(8), 1045–1049. <https://doi.org/10.1128/CVI.00127-07>
- Caicedo Díaz, R. A., Forsyth, C., Bernal, O. A., Marchiol, A., Beltrán Duran, M., Batista, C., Herazo, R., Vera, M. J., Pachón Abril, E., Valencia-Hernández, C. A., & Flórez Sánchez, A. C. (2019). Comparative evaluation of immunoassays to improve access to diagnosis for Chagas disease in Colombia. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, *87*, 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.022>
- Castellanos-Gonzalez, A., White, A. C. J., Melby, P., & Travi, B. (2018). Molecular diagnosis of protozoan parasites by Recombinase Polymerase Amplification. *Acta Tropica*, *182*, 4–11. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.02.002>
- CONITEC Brazil. (2018). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas Outubro/2018 No 397*.
- Conselleria de sanitat - Comunitat Valenciana. (2009). *Enfermedad De Chagas Importada Protocolo De Actuación En La Comunitat Valenciana*.
- Cossio, A., Jojoa, J., Castro, M. D. M., Castillo, R. M., Osorio, L., Shelite, T. R., Gore Saravia, N., Melby, P. C., & Travi, B. L. (2021). Diagnostic performance of a Recombinant Polymerase Amplification Test-Lateral Flow (RPA-LF) for cutaneous leishmaniasis in an endemic setting of Colombia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *15*(4), e0009291. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009291>
- Coura, J. R., & Borges-Pereira, J. (2010). Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Tropica*, *115*(1–2), 5–13. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2010.03.008>
- Cucunubá, Z. M., Manne-Goehler, J. M., Díaz, D., Nouvellet, P., Bernal, O., Marchiol, A., Basáñez, M.-G., & Conteh, L. (2017). How universal is coverage and access to diagnosis and treatment for Chagas disease in Colombia? A health systems analysis. *Social Science & Medicine (1982)*, *175*, 187–198. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.01.002>
- DGVS Paraguay. (2015). *Guía Nacional de Vigilancia y Control de Enfermedades Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Paraguay, 2015*. <https://dgvs.mspbs.gov.py/files/guiaNacional/Guia-Vigilancia-2015.pdf>
- Diez, C. N., Manattini, S., Zanuttini, J. C., Bottasso, O., & Marcipar, I. (2008). The value of molecular studies for the diagnosis of congenital Chagas disease in northeastern Argentina. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *78*(4), 624–627.
- Doctors without borders. (2016). *Manual De Atención Integral De Chagas En Zona Rural. Bolivia. 2016. Médicos Sin Fronteras España*. https://www.doctorswithoutborders.ca/sites/default/files/manual_de_atencion_integral_de_chagas_en_zona_rural_de_msf_en_bolivia.pdf
- Egüez, K. E., Alonso-Padilla, J., Terán, C., Chipana, Z., García, W., Torrico, F., Gascon, J., Lozano-Beltran, D. F., & Pinazo, M. J. (2017). Rapid diagnostic tests duo as alternative to conventional serological assays for conclusive Chagas disease diagnosis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *11*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005501>
- FIND (not published). (2021). *The Landscape for Chagas Disease Rapid Diagnostic Tests in Latin America*.
- Gobierno de Chile. (2014). *Norma general técnica control y prevención nacional de la enfermedad de Chagas. Departamento de Enfermedad de Enfermedades Transmisibles División de Prevención y*

Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública.

- Instituto Nacional De Salud – INS. Colombia. (2017). *Protocolo De vigilancia En Salud Pública. Chagas*. https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/CHAGAS_2017.pdf
- Jackson, Y., Myers, C., Diana, A., Marti, H. P., Wolff, H., Chappuis, F., Loutan, L., & Gervais, A. (2009). Congenital transmission of Chagas disease in Latin American immigrants in Switzerland. *Emerging Infectious Diseases*, 15(4), 601–603. <https://doi.org/10.3201/eid1504.080438>
- Jimenez-Coello, M., Shelite, T., Castellanos-Gonzalez, A., Saldarriaga, O., Rivero, R., Ortega-Pacheco, A., Acevedo-Arcique, C., Amaya-Guardia, K., Garg, N., Melby, P., & Travi, B. L. (2018). Efficacy of Recombinase Polymerase Amplification to Diagnose *Trypanosoma cruzi* Infection in Dogs with Cardiac Alterations from an Endemic Area of Mexico. *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)*, 18(8), 417–423. <https://doi.org/10.1089/vbz.2017.2258>
- Jung, T. (2021). Automatic Detection of Trypanosomiasis in Thick Blood Smears Using Image Pre-processing and Deep Learning. In *Intelligent Human Computer Interaction*. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68452-5_27
- Lopez-Albizu, C., Danesi, E., Piorno, P., Fernandez, M., Campos, F. G., Scollo, K., & Crudo, F. (2020). Rapid diagnostic tests for *trypanosoma cruzi* infection: Field evaluation of two registered kits in a region of endemicity and a region of nonendemicity in argentina. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(12). <https://doi.org/10.1128/JCM.01140-20>
- Lozano, D., Rojas, L., Méndez, S., Casellas, A., Sanz, S., Ortiz, L., Pinazo, M. J., Abril, M., Gascón, J., Torrico, F., & Alonso-Padilla, J. (2019). Use of rapid diagnostic tests (RDTs) for conclusive diagnosis of chronic Chagas disease - Field implementation in the Bolivian Chaco region. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(12). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0007877>
- Messenger, L. A., Gilman, R. H., Verastegui, M., Galdos-Cardenas, G., Sanchez, G., Valencia, E., Sanchez, L., Malaga, E., Rendell, V. R., Jois, M., Shah, V., Santos, N., Abastoflor, M. D. C., LaFuente, C., Colanzi, R., Bozo, R., & Bern, C. (2017). Toward Improving Early Diagnosis of Congenital Chagas Disease in an Endemic Setting. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65(2), 268–275. <https://doi.org/10.1093/cid/cix277>
- Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia. (2007). *Manual de procesos para la detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Chagas infantil*. <https://www.minsalud.gob.bo/38-libros-y-normas/fichas-bibliograficas/1575-area-chagas>
- Montes-Rincón, L. M., Galaviz-Silva, L., González-Bravo, F. E., & Molina-Garza, Z. J. (2016). *Trypanosoma cruzi* seroprevalence in pregnant women and screening by PCR and microhaematocrit in newborns from Guanajuato, Mexico. *Acta Tropica*, 164, 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.08.029>
- Mora, M. C., Sanchez Negrette, O., Marco, D., Barrio, A., Ciaccio, M., Segura, M. A., & Basombrío, M. A. (2005). Early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection using PCR, hemoculture, and capillary concentration, as compared with delayed serology. *The Journal of Parasitology*, 91(6), 1468–1473. <https://doi.org/10.1645/GE-549R.1>
- Moreira, O. C., Ramírez, J. D., Velázquez, E., Melo, M. F. A. D., Lima-Ferreira, C., Guhl, F., Sosa-Estani, S., Marin-Neto, J. A., Morillo, C. A., & Britto, C. (2013). Towards the establishment of a consensus real-time qPCR to monitor *Trypanosoma cruzi* parasitemia in patients with chronic Chagas disease cardiomyopathy: a substudy from the BENEFIT trial. *Acta Tropica*, 125(1), 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2012.08.020>

- Moscatelli, G., Moroni, S., García-Bournissen, F., Ballering, G., Bisio, M., Freilij, H., & Altcheh, J. (2015). Prevention of congenital chagas through treatment of girls and women of childbearing age. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 110(4), 507–509. <https://doi.org/10.1590/0074-02760140347>
- PAHO. (2018). *Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease*. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275120439_eng.pdf
- Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. (n.d.). *Guía práctica para manejo de transmisión congénita de Chagas y Chagas crónico reciente infantil*.
- Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. (2021). *Guía de manejo de pacientes adultos con enfermedad de Chagas*. Asunción.
- PATH. (2016). *Diagnostic Gaps and Recommendations for Chagas: Assessment of User Needs, Use Cases, and the Diagnostic Landscape*. https://path.azureedge.net/media/documents/2016-04-08_Report_Chagas-disease_Dx-Gap-analysis_final.pdf
- Pereira, A., Pyrrho, A., Vanzan, D., Mazza, L., & Gomes, J. G. (2020). *Deep Convolutional Neural Network applied to Chagas Disease Parasitemia Assessment*. May, 1–8. <https://doi.org/10.21528/cbic2019-119>
- Picado, A., Cruz, I., Redard-Jacot, M., Schijman, A. G., Torrico, F., Sosa-Estani, S., Katz, Z., & Ndung'u, J. M. (2018). The burden of congenital Chagas disease and implementation of molecular diagnostic tools in Latin America. *BMJ Global Health*, 3(5), e001069. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001069>
- Ramírez, J. D., Guhl, F., Rendón, L. M., Rosas, F., Marin-Neto, J. A., & Morillo, C. A. (2010). Chagas cardiomyopathy manifestations and Trypanosoma cruzi genotypes circulating in chronic Chagasic patients. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4(11), e899. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000899>
- Rivero, R., Bisio, M., Velázquez, E. B., Esteva, M. I., Scollo, K., González, N. L., Altcheh, J., & Ruiz, A. M. (2017). Rapid detection of Trypanosoma cruzi by colorimetric loop-mediated isothermal amplification (LAMP): A potential novel tool for the detection of congenital Chagas infection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 89(1), 26–28. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.012>
- Rodrigues-Dos-Santos, Í., Melo, M. F., de Castro, L., Hasslocher-Moreno, A. M., do Brasil, P. E. A. A., Silvestre de Sousa, A., Britto, C., & Moreira, O. C. (2018). Exploring the parasite load and molecular diversity of Trypanosoma cruzi in patients with chronic Chagas disease from different regions of Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(11), e0006939. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006939>
- Rodriguez, P., Truyens, C., Alonso-Vega, C., Flores, A., Cordova, M., Suarez, E., Torrico, F., & Carlier, Y. (2005). [Serum levels for IgM and IgA antibodies to anti-trypanosoma cruzi in samples of blood from newborns from mothers with positive serology for Chagas disease]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 38 Suppl 2, 62–64.
- Sánchez-Camargo, C. L., Albajar-Viñas, P., Wilkins, P. P., Nieto, J., Leiby, D. A., Paris, L., Scollo, K., Flórez, C., Guzmán-Bracho, C., Luquetti, A. O., Calvo, N., Tadokoro, K., Saez-Alquezar, A., Palma, P. P., Martin, M., & Flevaud, L. (2014). Comparative evaluation of 11 commercialized rapid diagnostic tests for detecting Trypanosoma cruzi antibodies in serum banks in areas of endemicity and nonendemicity. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(7), 2506–2512. <https://doi.org/10.1128/JCM.00144-14>

- Sousa, A. S. de, Vermeij, D., Parra-Henao, G., Lesmo, V., Fernández, E. F., Aruni, J. J. C., Mendes, F. de S. N. S., Bohorquez, L. C., & Luquetti, A. O. (2022). The CUIDA Chagas Project: towards the elimination of congenital transmission of Chagas disease in Bolivia, Brazil, Colombia, and Paraguay. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 55, e01712022. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0171-2021>
- Suescún-Carrero, S. H., Salamanca-Cardozo, L. P., Pinazo, M.-J., & Armadans-Gil, L. (2021). Sensitivity and Specificity of two rapid tests for the diagnosis of infection by *Trypanosoma cruzi* in a Colombian population. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 15(6), e0009483. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009483>
- UNITAID. (2020). *Screening and treatment for Chagas Disease: Technology and market landscape*. https://unitaid.org/assets/210726_BLS21015_Chagas-Landscape_EN.v0272.pdf
- Virreira, M., Torrico, F., Truyens, C., Alonso-Vega, C., Solano, M., Carlier, Y., & Svoboda, M. (2003). Comparison of polymerase chain reaction methods for reliable and easy detection of congenital *Trypanosoma cruzi* infection. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 68(5), 574–582. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2003.68.574>
- WHO. (2004). *Anti-Trypanosoma cruzi Assays: Operational Characteristics Report 1*. https://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/anti_t_cruzi_assays.pdf
- WHO. (2015a). Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Weekly Epidemiological Record*, 90(6), 33–44. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S70402>
- WHO. (2015b). *Supply of blood for transfusion in Latin America and Caribbean countries 2012 and 2013*. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/Blood-supplies-transfusions-ENG-2015.pdf>
- Zhang, Y., Ceylan Koydemir, H., Shimogawa, M. M., Yalcin, S., Guziak, A., Liu, T., Oguz, I., Huang, Y., Bai, B., Luo, Y., Luo, Y., Wei, Z., Wang, H., Bianco, V., Zhang, B., Nadkarni, R., Hill, K., & Ozcan, A. (2018). Motility-based label-free detection of parasites in bodily fluids using holographic speckle analysis and deep learning. *Light, Science & Applications*, 7, 108. <https://doi.org/10.1038/s41377-018-0110-1>

11. Anexo

Tabla 1. Descripción general de los productos de prueba de diagnóstico para la enfermedad de Chagas.

Las PDR se definieron como pruebas que podían realizarse en menos de 30 minutos y sin preparación de muestra (ver la sección Resultados del análisis - Inmunoensayos). La mayoría de las PDR son LFA que funcionan con una gota de sangre y se pueden realizar a nivel comunitario. Sin embargo, algunas PDR requieren suero o plasma y, por lo tanto, necesitan un mayor nivel de capacitación del usuario, es decir, personal capacitado en los centros de atención médica. Estas PDR se indican con un asterisco junto al número de prueba.

PDR								
	Nombre del producto	Nombre de la compañía (ubicación de la sede)	Referencia del producto	Etapas de desarrollo	Autorización regulatoria estricta ¹	Entrada planificada al mercado	Tipo(s) de muestra(s) validado(s)	Perfil de usuario final (nivel de formación)
1	Chagas Detect™ Plus Rapid Test	InBios International, Inc. (EE. UU.)	CP050	Revocado	Sí	Ya no está en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero	Nivel comunitario (lego)
2	Onsite Chagas Ab Rapid test	CTK Biotech (EE. UU.)	R0171C	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero	Nivel comunitario (lego)
3	Chagas Rapid Test Cassette	Certum® Diagnostics (México)	ICHA-402	Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero	Nivel comunitario (lego)
4	TruQuick™ Chagas 40T	Meridian Bioscience (EE. UU.)	TQ2540	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
5	Accu-Tell Chagas Cassette	AccuBiotech (China)	ABT-IDT-B219	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero;	Nivel comunitario (lego)

							plasma	
6	The Rapid Response Chagas Antibody Test Cassette	BTNX Inc. (Canadá)	CHA-13C25	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
7	Chagas Ab cassette	Linear Chemicals S.L. (España)	4272240	Revocado	Sí	Ya no está en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
8	Chagas AC Cassette	Xerion (Colombia)	CHAPT0002	Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
9*	Amunet prueba rapida Chagas	Amunet (México)	746321	Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Suero; plasma	Personal capacitado en centros de salud
10*	T. cruzi IgG Chagas Test cassette	Atlas Link Technology (China)	CHAG 492	Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Suero; plasma	Personal capacitado en centros de salud
11	OnStep Chagas Ab Rapid Test	Span Biotech (China)	NA	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
12	Chagas Antibody Rapid Test	Healgen Scientific LLC/Zhejiang Orient Gene Biotech Co (China)	GCCHA-302a/GCCHA-402a	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
13*	Chagas Rapid Test Cassette (S/P)	Hangzhou AllTest Biotech CO., LTD (China)	ICHA-302	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Personal capacitado en centros de salud
	Chagas Rapid Test Cassette - S/P	Acro Biotech, Inc. (EE. UU.)	ICHA-302					

14	Chagas Antibody Test Cassette	Artron Laboratories (Canadá)	A03-33-222	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre total; suero; plasma	Desconocido
15	Chagas Stat-Pak	ChemBio Diagnostic Systems, Inc. (EE. UU.)	CG101 (60-9550-0)	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
16	OneStep Chagas (<i>Trypanosoma cruzi</i>) Serum/WB/Plasma RapiDip™ InstaTest	Cortez Diagnostics (EE. UU.)	146119-25	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
17	SD Biotline Chagas AB Rapid Test	Abbott (Diagnóstico estándar) (EE. UU.)	49FK10	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre total; suero; plasma	Personal capacitado en centros de salud
18*	Simple Chagas/Stick Chagas	Operon (España)	9.035.050.15.000	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero	Personal capacitado en centros de salud
19	WL Check Chagas	Wiener Lab (Argentina)	1690011	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
20*	Chagas Instantest	Silanes (México)	NA	Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Suero; plasma	Personal capacitado en centros de salud
21	Trypanosoma Detect™ Rapid Test	InBios International, Inc. (EE. UU.)	ITC015	Revocado	Sí	Ya no está en el mercado	Sangre por punción en el dedo; suero; Sangre total	Nivel comunitario (lego)

22	Simple Chagas WB test	Operon (España)	9.131.020.00 .000	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
23	TR Chagas Bio-Manguinhos	Bio-Manguinhos/Fiocruz (Brasil)	NA	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
24	Chagas Rapido First Response	Lemos (Argentina)	NA	Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
25	Chagas (Trypanosoma cruzi)	Veda Lab (Francia)	47053 - 47083	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre total; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
26	Chagas Rapid Test Cassette (WB/S/P)	Hangzhou AllTest Biotech CO., LTD (China)	ICHA-402	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
	Chagas Rapid Test Cassette - WB/S/P	Inzek / Biozek medical (Países Bajos)	BCHA-402					
	Chagas Rapid Test Cassette - WB/S/P	Acro Biotech, Inc. (EE. UU.)	ICHA-402					
	Chagas Ab Rapid Test	Rapid Labs (Reino Unido)	D-CHABD20					
27	Chagas Ab Combo Rapid Test	Zhuhai Encode Medical Engineering Co., Ltd (China)	ICS-402	Revocado		Ya no está en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)

28	Chagas Antibody Test Card	LumiQuick Diagnostics (EE. UU.)	71078	Desarrollo en etapa temprana		Aún no en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
29*	Chagas Sero K-SeT rapid diagnostic test (RUO)	Coris Bioconcept (Bélgica)	NA	Solo para uso en investigación		Aún no en el mercado	Suero; plasma	Personal capacitado en centros de salud
30*	Chagas Ab Rapid Test	Creative diagnostics (EE. UU.)	DTS204	Solo para uso en investigación		Desconocido	Suero	Personal capacitado en centros de salud
31	Chagas Ab Rapid Test	Zhejiang Quark Biotechnology Co., Ltd. (KWORK) (China)	CTNI-C41	Estado regulatorio Desconocido		Ya en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
32	ViroTrack Chagas test	BluSense Diagnostics Aps (Dinamarca)	NA	Concepto		Aún no en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Desconocido
33	Chagas Disease - Rapid Test	Kephera Diagnostics (EE. UU.)	NA	Concepto		Desconocido	Sangre total	Desconocido
34	Chagas Quick Test	Cypress Diagnostic (Bélgica)	NA	Revocado	Sí	Ya no está en el mercado	Sangre total; suero	Nivel comunitario (lego)
35	Hexagon Chagas	Human Diagnostics (Alemania)	58002	Revocado		Ya no está en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
36	Immu-Sure Chagas	Millennium Biotech/Teakeda (EE. UU.)	NA	Revocado		Ya no está en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)
37	NADAL® Chagas IgG, test cassette	Nal von minden GmbH (Alemania)	652001N-30	Revocado	Sí	Ya no está en el mercado	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Nivel comunitario (lego)

38	Chagas Disease - Rapid Test based on TESA antigen	Kephera Diagnostics (EE. UU.)	NA	Desarrollo en etapa temprana		Aún no en el mercado	Desconocido	Desconocido
39	FIND-DCN Chagas RDT	FIND (Suiza)	NA	Desarrollo de última etapa		Aún no en el mercado (planificado 2025)	Sangre por punción en el dedo; sangre venosa; suero; plasma	Personal capacitado en centros de salud

Inmunoensayos no PDR								
	Nombre del producto	Nombre de la compañía (ubicación de la sede)	Referencia del producto	Etapas de desarrollo	Autorización regulatoria estricta	Entrada planificada al mercado	Tipo de muestra validada	Perfil de usuario final (nivel de formación)
1	Chagatek ELISA	Laboratório Lemos SRL (Argentina)	BCH96 BCH192	Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Suero	Técnico de laboratorio
2	Chagatek ELISA Recombinant	Laboratório Lemos SRL (Argentina)	R96 R192	Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
3	Chagatest ELISA lisado	Wiener Laboratórios (Argentina)	1293096 1293192	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio

4	Chagatest ELISA recombinante v.4.0	Wiener Laboratórios (Argentina)	12930	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
5	Cellabs <i>T. cruzi</i> IgG CELISA II	Cellabs Pty Ltd (Australia)	KT4	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
6	Chagas ELISA (HAI)	Ebram (Brasil)		Revocado		Ya no está en el mercado	Suero	Técnico de laboratorio
7	ELISA Chagas III	GrupoBios (Chile)		Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
8	Chagas (<i>Trypanosoma cruzi</i>) IgG ELISA	IBL International GmbH (Alemania)	RE58691	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
9	Novalisa Chagas (<i>Trypanosoma cruzi</i>)	NovaTec Immundiagnostica (Alemania)	TRYP0570	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
10	Celquest Chagas ELISA	ATGen Diagnostica (Uruguay)		Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
11	Chagas Test ELISA	Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (Paraguay)		Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Sangre total; suero	Técnico de laboratorio
12	Chagas V2-IICS	Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (Paraguay)		Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Suero	Técnico de laboratorio
13	BioELISA Chagas	Werfen (España)		Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
14	Chagas ELISA IgG + IgM	Vircell (España)	T1020	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio

15	Chagas TESA ELISA IgG + IgM	Vircell (España)	T1023	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
16	Anti-Chagas IgG ELISA Kit	Abcam (Reino Unido)	ab178637	Solo para uso en investigación		Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
17	Chagas IgG ELISA CE	CTK Biotech (EE. UU.)	E170	Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
18	AccuDiag™ Chagas ELISA Kit	Diagnostic Automation/Cortez Diagnostics, Inc. (EE. UU.)	8100-35	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
19	DRG <i>Trypanosoma cruzi</i> IgG	DRG International Inc. (EE. UU.)	EIA-5813	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
20	Hemagen Chagas	Hemagen Diagnostics Inc (EE. UU.)	66101	Estado regulatorio Desconocido		Ya en el mercado	Suero	Técnico de laboratorio
21	Premier Chagas IgG ELISA	Meridian Bioscience (EE. UU.)		Revocado		Ya no está en el mercado	Suero	Técnico de laboratorio
22	ORTHO <i>T. cruzi</i> ELISA Test System	Ortho Diagnostics & Johnson & Johnson (EE. UU.)	6902594 6901968 6901969	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
23	<i>T. cruzi</i> Ab – ELISA	Diagnostic Bioprobes (Italia)	TCAB.CE	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
24	<i>Trypanosoma cruzi</i> IgG ELISA Kit	MyBiosource (Canadá)	MBS495311	Solo para uso en investigación		Desconocido	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
25	Chagas (<i>Trypanosoma cruzi</i>) IgG ELISA	DEMEDIATEC Diagnostics GmbH (Alemania)	DENO0114	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
26	Prueba Chagas (<i>Trypanosoma</i>	GenWay Biotech, Inc. (EE. UU.)	GWB-A4E22B	Solo para uso en investigación		Desconocido	Suero; plasma	Técnico de laboratorio

	<i>cruzi</i>) IgG ELISA							
27	Umelisa Chagas	Tecnosuma Internacional (Havana, Cuba) (Cuba)	UM 2014	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma; sangre total en papel de filtro	Técnico de laboratorio
28	ELISA Anti- Chagas	Symbiosys (Brasil)		Estado regulatorio Desconocido		Desconocido	Desconocido	Técnico de laboratorio
29	Chagas Rec ELISA	Human Diagnostics Worldwide (Alemania)		Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Desconocido	Técnico de laboratorio
30	<i>cruzi</i> TEST ELISA	GenCell Biosystems (Irlanda)		Revocado		Ya no está en el mercado	Desconocido	Técnico de laboratorio
31	EIAgen T <i>cruzi</i> IgG + IgM	Adaltis (Italia)		Estado regulatorio Desconocido		Desconocido	Desconocido	Técnico de laboratorio
32	Pathozyme Chagas	Omega Diagnostics (Escocia)	OD147	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero	Técnico de laboratorio
33	ELISA BLK	BLK Diagnostics (España)		Estado regulatorio Desconocido		Desconocido	Desconocido	Técnico de laboratorio
34	Gull ELISA (Chagas IgG ELISA)	Meridian Bioscience Inc (EE. UU.)		Revocado		Ya no está en el mercado	Desconocido	Técnico de laboratorio
35	BIOELISACRUZI	Biolab Mérieux (Brasil)		Revocado		Ya no está en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
36	Abbott Chagas Antibody EIA	Abbott Laboratorios do Brasil Ltda (Brasil)	7A007-26	Revocado		Ya no está en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
37	CHAGAS HEMAGEN	Hemagen Diagnosticos Ltda (Brasil)	66101-01	Revocado		Ya no está en el mercado	Suero	Técnico de laboratorio

38	HBK 740 IMUNOBLOT LINHAS anti- <i>T.cruzi</i>	EMBRABIO - Empresa Brasileira de Biotecnologica S.A. (Brasil)		Revocado		Ya no está en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
39	IVD ELISA	IVD Research Inc. (EE. UU.)		Revocado		Ya no está en el mercado	Desconocido	Técnico de laboratorio
40	ELISA <i>cruzi</i>	bioMérieux SA (Francia)		Revocado		Ya no está en el mercado	Desconocido	Técnico de laboratorio
41	ImmunoComb II Chagas Ab	Orgenics/Abbot- Alere (Israel)		Revocado		Ya no está en el mercado	Desconocido	Técnico de laboratorio
42	Chagastest HAI	Wiener Laboratórios (Argentina)	12932	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero	Personal capacitado en centros de salud
43	Imuno-HAI Chagas	Wama Diagnóstica (Brasil)	34096, 34192, 34380	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero	Personal capacitado en centros de salud
44	HAI CHAGAS POLYCHACO	Laboratorio Lemos SRL (Argentina)		Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Suero	Personal capacitado en centros de salud
45	Serodia Chagas	Serodia Chagas (Japón)	227442	Revocado		Ya no está en el mercado	Suero; plasma	
46	Hemacruzi	bioMérieux Brasil (Brasil)	029.015	Revocado		Ya no está en el mercado	Suero	
47	Chagas-HAI	EBRAM (Brasil)	200	Revocado		Ya no está en el mercado	Suero	
48	Inmunofluor Chagas	Biocientífica (Argentina)	NF09-90	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero	Técnico de laboratorio
49	Imuno-CON Chagas	Wama Diagnóstica (Brasil)	1430, 1460, 14100, 14200	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero	Técnico de laboratorio

50	Chagas IFA IgG + IgM	Vircell (España)	PCHAG	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
51	ImunoCruzi	Biolab Mérieux (Brasil)	022.002	Revocado		Ya no está en el mercado	Suero	
52	<i>Trypanosoma cruzi</i> IFA Test System	Trinity biotech (Irlanda)	20-03648	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
53	Chagas Virclia IgG + IgM MONOTEST	Vircell (España)	VCM008	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
54	Chagas TESA Virclia IgG + IgM MONOTEST	Vircell (España)	VCM099	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Personal capacitado en centros de salud
55	PRISM Chagas	Abbott Laboratories (EE. UU.)	7K35-68	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Suero; plasma	Personal capacitado en centros de salud
56	Elecsys Chagas	Roche Diagnostic (EE. UU.)	7092563	Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Suero; plasma	Personal capacitado en centros de salud
57	VITROS Immunodiagnostic Anti-T.cruzi (Chagas) Controls	Ortho Diagnostics & Johnson & Johnson (EE. UU.)		Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	No especificado	Personal capacitado en centros de salud
58	Architect Chagas	Abbott Laboratories (EE. UU.)		Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Desconocido	
59	ESA Chagas	Abbott Laboratories (EE. UU.)	8L34-68	Revocado	Sí	Ya no está en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio

60	ID-Chagas antibody test	DiaMed-ID (Adquirida por Biorad) (EE. UU.)	20022	Revocado		Ya no está en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
61	TESA-blot	Biolab Mérieux (Brasil)		Revocado		Ya no está en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
62	HBK 401 HEMOBIO Chagas	EMBRABIO - Empresa Brasileira de Biotecnologica S.A. (Brasil)		Revocado		Ya no está en el mercado	Suero; plasma	Técnico de laboratorio
63	Inno-Lia Chagas	Fuijrebio (previamente Innogenetics) (EE. UU.)		Revocado		Ya no está en el mercado	Suero	Técnico de laboratorio
64	Immulate Chagas IgG	Siemens Healthcare (EE. UU.)		Estado regulatorio Desconocido		Desconocido	Desconocido	Técnico de laboratorio

Ensayos moleculares no PDR

	Nombre del producto	Nombre de la compañía (ubicación de la sede)	Referencia del producto	Etapas de desarrollo	Autorización regulatoria estricta	Entrada planificada al mercado	Tipo de muestra validada	Perfil de usuario final (nivel de formación)
1	RealStar® Chagas PCR Kit	Altona Diagnostics (Alemania)	611013	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Depende del kit de extracción de ácido nucleico	Técnico de laboratorio
2	VIASURE Trypanosoma cruzi Real Time PCR Detection Kit	Certest Biotec (España)		Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre total; plasma; suero	Técnico de laboratorio
3	TCRUZIDNA.CE	Diagnostic Bioprobes (Italia)	TCRUZIDNA. CE.25 / E.100 / E.150	Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre total	Técnico de laboratorio
4	T. cruzi DNA qPCR kit	Wiener laboratories (Argentina)		Autorización regulatoria obtenida	Sí	Ya en el mercado	Sangre total	Técnico de laboratorio
5	ViPrimePLUS Trypasoma cruzi qPCR kit	Vivantis (Malasia)	QM4018	Solo para uso en investigación		Ya en el mercado	Sangre total	Técnico de laboratorio
6	RealCycler CHAG	Progenie Molecular Emelca (posible fabricante) (España)		Autorización regulatoria obtenida		Ya en el mercado	Desconocido	Técnico de laboratorio
7	LAMP assay	Eiken Chemical Company (Japón)		Desarrollo en etapa temprana		Aún no en el mercado	Desconocido	
8	T. cruzi primers (Kit format)	Genesig Primerdesign (Reino Unido)		Estado regulatorio Desconocido		Desconocido	Desconocido	Técnico de laboratorio
9	Kit NAT Chagas	INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR DO PARANÁ – IBMP (Brasil)		Autorización regulatoria obtenida	Sí	Aún no en el mercado (planificado 2022)	Sangre total	Técnico de laboratorio

Tabla 2. Definiciones utilizadas para la clasificación del nivel de atención médica.

	Nivel 0 (L0) – Comunidad	Nivel 1 (L1) – Atención primaria	Nivel 2 (L2) – Laboratorio del Hospital Distrital	Nivel 3 (L3) – Laboratorio de Referencia
Escenario de uso	<ul style="list-style-type: none"> • Alcance comunitario • Pruebas en el hogar 	<ul style="list-style-type: none"> • Centro de atención primaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratorio cercano al paciente • Laboratorio hospitalario de referencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratorio de referencia
Infraestructura de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Sin alimentación de red • Sin agua • Sin equipo de laboratorio • Sin control de temperatura 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin alimentación de red (poco fiable) • Equipo de laboratorio mínimo (puede que no sea compatible con la cadena de frío) • Contención BSL-1 	<ul style="list-style-type: none"> • Red eléctrica (puede ser intermitente) • Equipo básico de laboratorio (cabina de bioseguridad, centrífuga, pipetas calibradas, refrigerador) • Contención BSL-2/1 	<ul style="list-style-type: none"> • Red eléctrica (fiable) • Alto nivel de infraestructura de laboratorio • Contención BSL-2/3
Complejidad de la prueba	<ul style="list-style-type: none"> • PDR 	<ul style="list-style-type: none"> • PCR hecha en POC verdadero • Microscopía básica • PDR 	<ul style="list-style-type: none"> • PCR hecha cerca de POC • ELISA con lector simple • Microscopía • PDR 	<ul style="list-style-type: none"> • PCR de laboratorio • ELISA/IEE/CLIA • Microscopio fluorescente • Cultura (algunos) • Secuenciación (algunas)
Habilidad del operador	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermero/farmacéutico • Agente comunitario de la salud • Autoevaluación (algunos casos) • Transferencia simple 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermero • Trabajador de laboratorio capacitado • Procesamiento mínimo de muestras 	<ul style="list-style-type: none"> • Técnico de laboratorio (Certificación de 1–2 años) • Procesamiento de muestras con volúmenes calibrados (≤ 3 pasos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Especialista en investigación científica • Técnico de laboratorio (Certificación de 1 a 2 años)

	de reactivo/muestra	(≤3 pasos)		
Capacidad de muestra	<ul style="list-style-type: none"> • Puede procesar muestras mínimamente invasivas: sangre por punción digital, hisopos nasales, saliva, orina 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede procesar muestras de las vías respiratorias superiores; la clínica puede no tener capacidad para las vías respiratorias inferiores, venopunción, plasma 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede procesar la mayoría de las muestras BSL-2; depende de la capacidad de muestra de la clínica 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede procesar la mayoría de las muestras BSL2/3
Demanda de prueba (rendimiento)	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas una a la vez (prueba STAT) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba STAT o lote al final del día • Hasta 10 pacientes/día 	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba STAT o lote al final del día • Puede requerir acceso aleatorio • Hasta 50–100 pacientes/día 	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta cientos de muestras por ejecución • Acceso aleatorio
Tiempo deseado para el resultado (Tiempo de respuesta)	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados de la prueba en <30 min • Resultados mientras espera 	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados de la prueba en 30–90 min • Resultados mientras espera o el mismo día 	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados de la prueba en 30–90 min • Resultados el mismo día o al día siguiente 	<ul style="list-style-type: none"> • Ejecución por lotes; resultados de la prueba al día siguiente • Lote y devolución de resultados ≤2 semanas

Tabla 3. Blanco de los anticuerpos de las PDR para la enfermedad de Chagas.

	Nombre del producto	Nombre de la compañía	Blanco del anticuerpo*
1	Chagas Detect™ Plus Rapid Test	InBios International, Inc.	Proteína recombinante ITC8.2 (multiépítipo: TcF; SAPA; Pep30; Pep36; Kmp- 11; Pep1)
15	Chagas Stat-Pak	Chembio Diagnostic Systems, Inc.	B13; 1F8; H49/JL7
17	SD Bioline Chagas AB rapid test	Diagnóstico estándar (Abbott)	H49; 1F8
18	Simple Chagas/Stick Chagas	Operon	Proteína recombinante (multiépítipo: Pep2; TcD; TcE; SAPA)
21	Trypanosoma Detect™ Rapid Test	InBios International, Inc.	Proteína recombinante ITC8.2 (multiépítipo: TcF; SAPA; Pep30; Pep36; Kmp- 11; Pep1)
22	Simple Chagas WB test	Operon	Proteína recombinante (multiépítipo: Pep2; TcD; TcE; SAPA)
29	Chagas Sero K-SeT rapid diagnostic test	Coris Bioconcept	TSSApep (específico para linajes TcII, TcV y TcVI)

* La información de los blancos de los anticuerpos no estaba disponible para las otras PDR.

Tabla 4. Comercialización de PDR en Bolivia, Brasil, Colombia y Paraguay y número de estudios clínicos.

Nombre del producto	Nombre de la compañía (País de la sede)	Producto comercializado en:				Producto con autorización regulatoria estricta ¹	No comercializado	Número de estudios clínicos				
		Bolivia (BO)	Brasil (BR)	Colombia (CO)	Paraguay (PA)			En las IDU	En publicaciones			Otros
									Patrocinado por la compañía	Estudios independientes realizados en BO, BR, CO, PA	Estudios independientes realizados en otros países	
1	Chagas Detect™ Plus Rapid Test	InBios International, Inc. (EE. UU.)					x	6	1	3	2	
2	Onsite Chagas Ab Rapid test	CTK Biotech (EE. UU.)	x	x	x			1		1	1	
3	Chagas Rapid Test Cassette	Certum® Diagnostics (México)						1				
4	TruQuick™ Chagas 4T	Meridian Bioscience (EE. UU.)						1				
5	Accu-Tell Chagas Cassette	AccuBiotech (China)	x					1				1
6	The Rapid Response Chagas Antibody Test Cassette	BTNX Inc. (Canadá)						1				
7	Chagas Ab cassette	Linear Chemicals S.L. (España)					x	1				

8	Chagas AC Cassette	Xerion (Colombia)			x				1				
9	Amunet prueba rapida Chagas	Amunet (México)							1				
10	T.cruzi IgG Chagas Test cassette	Atlas Link Technology (China)	x						1				
11	One-Step Chagas Ab Rapid Test	Span Biotech (China)					NMPA China		1				
12	Chagas Antibody Rapid Test	Healgen Scientific LLC/Zhejiang Orient Gene Biotech Co (China)					CE-IVD						
13 ⁵	Chagas Rapid Test Cassette (S/P)	Hangzhou AllTest Biotech CO., LTD (China)	x				CE-IVD		1				
13 ⁵	Chagas Rapid Test Cassette - S/P	Acro Biotech, Inc. (EE. UU.)	x				CE-IVD		1				
14	Chagas Antibody Test Cassette	Artron Laboratories (Canadá)			x	x	CE-IVD		0	1			
15	Chagas Stat-Pak	Chembio Diagnostic Systems, Inc. (EE. UU.)	x		x	X ⁴	CE-IVD		3	1	5	2	
16	OneStep Chagas (<i>Trypanosoma cruzi</i>) S/WB/P RapiDip InstaTest	Cortez Diagnostics (EE. UU.)					CE-IVD, FDA						
17	SD Bioline Chagas AB rapid test	Abbott (Diagnóstico estándar) (EE. UU.)	x	x	x	x	CE-IVD, ANVISA Brasil		1		1	2	1
18	Simple Chagas/Stick Chagas	Operon (España)					CE-IVD		4			1	

19	WL Check Chagas	Wiener Lab (Argentina)	x	x	x		CE-IVD, ANVISA Brasil		1		1	3	
20	Chagas Instantest	Silanes (México)									1		
21	Trypanosoma Detect™ Rapid Test	InBios International, Inc. (EE. UU.)						x	1		2	2	
22	Simple Chagas WB test	Operon (España)					CE-IVD		2		1	1	
23	TR Chagas	Bio-Manguinhos/Fiocruz (Brasil)		x			ANVISA Brasil		1				
24	Chagas Rapido First Response	Lemos (Argentina)	x						1	1			
25	Chagas (<i>Trypanosoma cruzi</i>)	Veda Lab (Francia)					CE-IVD						
26 ⁵	Chagas Rapid Test Cassette (WB/S/P)	Hangzhou AllTest Biotech CO., LTD (China)	x				CE-IVD		1				
26 ⁵	Chagas Rapid Test Cassette - WB/S/P	Inzek / Biozek medical (Países Bajos)					CE-IVD						
26 ⁵	Chagas Rapid Test Cassette - WB/S/P	Acro Biotech, Inc. (EE. UU.)	x				CE-IVD		1				
26 ⁵	Chagas Ab Rapid Test	Rapid Labs (Reino Unido)					CE-IVD						
27	Chagas Ab Combo Rapid Test	Zhuhai Encode Medical Engineering Co., Ltd (China)						x	1				
28	Chagas Antibody Test Card	LumiQuick Diagnostics (EE. UU.)						Desconocido	1				

29	Chagas Sero K-SeT rapid diagnostic test (RUO)	Coris Bioconcept (Bélgica)						x			2	2
30	Chagas Ab Rapid Test	Creative diagnostics (EE. UU.)						Desconocido				
31	Chagas Ab Rapid Test	Zhejiang Quark Biotechnology Co., Ltd. (KWORK) (China)										
32	ViroTrack Chagas test	BluSense Diagnostics Aps (Dinamarca)						x				
33	Chagas Disease - Rapid Test	Kephera Diagnostics (EE. UU.)						Desconocido				
34	Chagas Quick Test	Cypress Diagnostic (Bélgica)				CE-IVD		x	1		1	1
35	Hexagon Chagas	Human Diagnostics (Alemania)						x	2			
36	Immu-Sure Chagas	Millennium Biotech/Teakeda (EE. UU.)						x			1	
37	NADAL®Chagas IgG, test cassette	Nal von minden GmbH (Alemania)				CE-IVD		x	1			
38	Chagas Disease - Rapid Test Chagas Disease - Rapid Test based on TESA antigen	Kephera Diagnostics						x				

¹ Las autorizaciones regulatorias reconocidas como estrictas se basan en el Grupo de Trabajo de Armonización Global y el Foro Internacional de Reguladores de



Dispositivos Médicos. La estricta lista de autoridades regulatorias incluye TGA de Australia, ANVISA de Brasil, Health Canada, NMPA e China, CE-IVD de Europa, MHLW de Japón, RMH de Rusia, HSA de Singapur, MFDS de Corea del Sur y autorización de la FDA de EE. UU.

⁴ Chagas Stat-Pak de Chembio Diagnostics se comercializa potencialmente en Paraguay, pero no se pudo obtener el certificado de licencia de importación como prueba.

⁵ Productos comercializados por diferentes distribuidores.