

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



Opciones de tratamiento en modelos animales de la Enfermedad de Chagas:
una revisión sistemática y metaanálisis

Tesis presentada por la Bachiller:

Machaca Luque, Laura Yesenia

ORCID: 0000-0003-2810-6539

para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Asesor:

Mtro. Candia Puma, Mayron Antonio

ORCID: 0000-0002-6328-3840

Arequipa - Perú

2026

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 01 de Septiembre del 2025

Dictamen: 005700-C-EPFyB-2025

Visto el borrador del expediente 005700, presentado por:

2016101032 - MACHACA LUQUE LAURA YESENIA

Titulado:

**OPCIONES DE TRATAMIENTO EN MODELOS ANIMALES DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

Título Profesional/Título de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

**29262816 - LOPEZ VALENCIA YENNY CANDELARIA
DICTAMINADOR**



**29630612 - TERAN DIANDERAS ADILMI MILAGRO
DICTAMINADOR**



**45767861 - CHOQUENAIRA QUISPE CELIA
DICTAMINADOR**



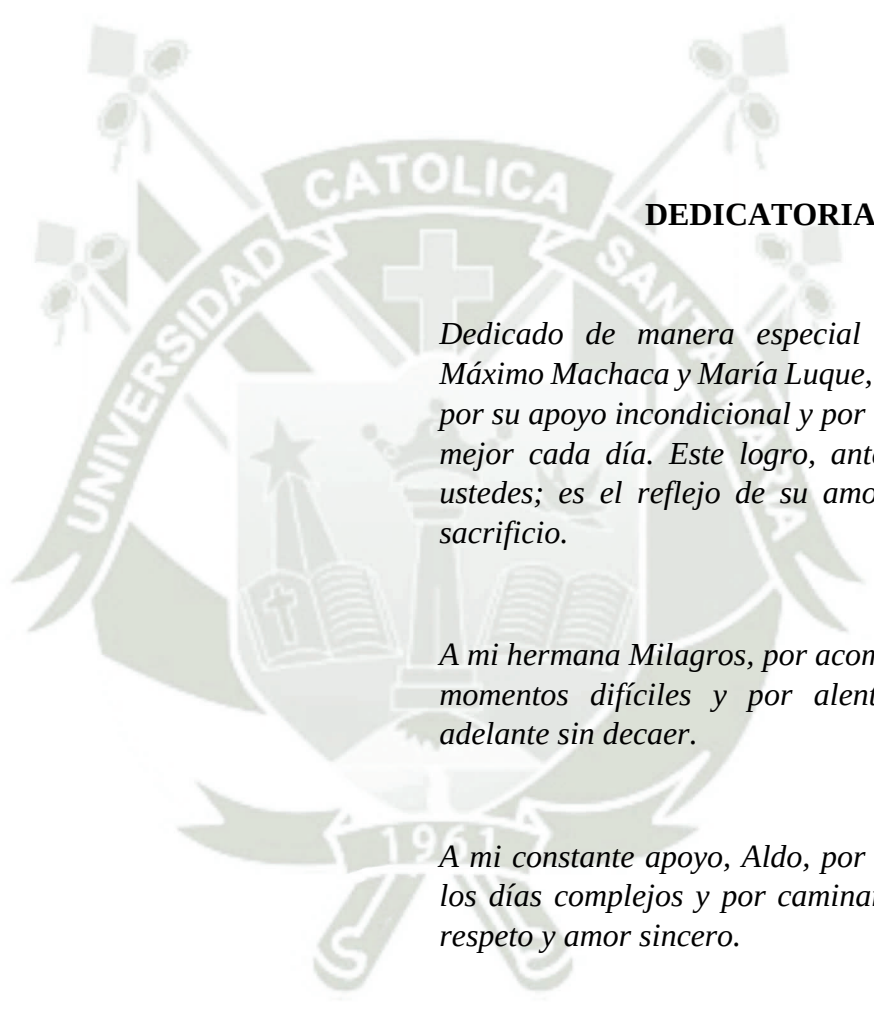
Opciones de tratamiento en modelos animales de la Enfermedad de Chagas: una revisión sistemática y metaanálisis

INFORME DE ORIGINALIDAD

12%	11%	5%	2%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
2	f1000research.com Fuente de Internet	1%
3	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	1%
4	eprints.uanl.mx Fuente de Internet	<1%
5	docta.ucm.es Fuente de Internet	<1%
6	www.isglobal.org Fuente de Internet	<1%
7	uvadoc.uva.es Fuente de Internet	<1%



DEDICATORIA

Dedicado de manera especial a mis padres, Máximo Machaca y María Luque, por creer en mí, por su apoyo incondicional y por motivarme a ser mejor cada día. Este logro, ante todo, es para ustedes; es el reflejo de su amor, dedicación y sacrificio.

A mi hermana Milagros, por acompañarme en los momentos difíciles y por alentarme a seguir adelante sin decaer.

A mi constante apoyo, Aldo, por su serenidad en los días complejos y por caminar a mi lado con respeto y amor sincero.

A ustedes, muchas gracias.

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a la Virgen María, por su guía y fortaleza en los momentos difíciles.

A mis padres, Máximo y María, por formarme con el ejemplo, por su amor incondicional y por enseñarme que los sueños se construyen con esfuerzo, paciencia y fe. Estaré eternamente agradecida por darme la oportunidad de soñar, de crecer y de alcanzar una carrera universitaria.

A mi hermana Milagros, por brindarme su apoyo durante este proceso, por confiar en mí y por acompañarme incluso en las amanecidas más difíciles.

A mi compañero de vida, Aldo, por enseñarme el valor del optimismo y a reconocer lo verdaderamente apreciable. Gracias por creer en mí.

A mi Alma Mater, la Universidad Católica de Santa María, y a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, por la formación íntegra, profesional y ética que me brindaron a lo largo de mi carrera.

Al Vicerrectorado de Investigación, y en especial al Grupo de Investigación en Biología y Química Computacional, por brindarme la oportunidad de desarrollar este proyecto.

A mi asesor, Mtro. Mayron Antonio Candia Puma, por brindarme todo su apoyo y orientación. Gracias por siempre estar dispuesto a guiarme en este camino.

A mi co-asesor, Dr. Miguel Ángel Chávez Fumagalli, por su orientación y paciencia; su guía ha sido fundamental para el desarrollo de este proyecto.

A la Dra. Yenny Candelaria López Valencia, por todo el apoyo brindado, y a quien siempre guardaré profunda admiración y respeto.

A toda la plana docente de la facultad, por compartir sus conocimientos y experiencia que nos motivaron a superarnos día a día.

Finalmente, a las personas que tuve la fortuna de conocer en mi vida universitaria, gracias por su compañía en este camino, y en especial a Shessira y Lucia, quienes fueron familia cuando más lo necesité.

Gracias.

RESUMEN

La enfermedad de Chagas afecta a aproximadamente 6–7 millones de personas y, pese a su impacto sanitario, continúa tratándose casi exclusivamente con benznidazol y nifurtimox, fármacos desarrollados en la década de 1960 y poco eficaces en la fase crónica. La elevada toxicidad, la aparición de cepas resistentes y la falta de protocolos experimentales homogéneos en modelos animales mantienen una “brecha terapéutica crítica” que ralentiza la traslación de nuevos compuestos a la clínica. El objetivo de esta investigación es evaluar de manera cuantitativa la eficacia de todas las opciones terapéuticas probadas en estudios preclínicos con modelos animales de enfermedad de Chagas, identificando moléculas prometedoras.

Se registró un protocolo prospectivo bajo las directrices PRISMA. La búsqueda sistemática en PubMed (1990-2023) combinó MeSH “Chagas Disease” AND “Treatment Outcome” con términos específicos de fármacos. Los 323 registros iniciales se depuraron mediante cribado doble y evaluación de texto completo; finalmente se incluyeron 12 estudios (30 intervenciones) en el metaanálisis. Se aplicó un modelo de efectos aleatorios (paquete metafor, R) y se estratificó por fase de enfermedad, cepa y sexo de los animales de experimentación.

Este metaanálisis evaluó la eficacia terapéutica de diversas intervenciones en modelos animales de infección por *Trypanosoma cruzi*. En la fase aguda (12 estudios, 741 animales), el efecto combinado mostró superioridad significativa frente al control, destacando el bis-triazol D0870 (RR = 7.62, IC 95%: 4.19–13.85). En la fase crónica (2 estudios, 138 animales), el inhibidor de CYP51 VNI evidenció el mayor beneficio (RR = 11.29, IC 95%: 3.32–38.36). Todos los análisis mostraron heterogeneidad nula ($I^2 = 0\%$), indicando consistencia en los efectos. Los análisis por subgrupos revelaron mayor eficacia en la cepa CD-1 y en animales hembras. A pesar de los grandes efectos observados (RR agudo = 7.62; RR VNI crónico = 11.29), los estudios primarios presentaron riesgo de sesgo elevado y la certeza de la evidencia fue moderada a baja, resaltando la necesidad de diseños más rigurosos y validación clínica.

El metaanálisis confirma señales de eficacia robusta para D0870 en fase aguda y VNI en fase crónica, respaldadas por homogeneidad estadística. Sin embargo, la calidad metodológica limitada y la ausencia de validación clínica frenan su progreso. Se requieren ensayos controlados en humanos y mejoras en diseño, aleatorización y cegamiento de estudios animales para reducir sesgos y acelerar la traslación de compuestos prometedores.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas, revisión sistemática, metaanálisis.

ABSTRACT

Chagas disease affects approximately 6–7 million people. Despite its significant health impact, treatment remains almost exclusively reliant on benznidazole and nifurtimox, drugs developed in the 1960s that show limited efficacy in the chronic phase. High toxicity, the emergence of resistant strains, and the lack of homogeneous experimental protocols in animal models sustain a "critical therapeutic gap" that slows the translation of new compounds to clinical use. The objective of this research is to quantitatively evaluate the efficacy of all therapeutic options tested in preclinical studies using animal models of Chagas disease, identifying promising molecules.

A prospective protocol was registered following PRISMA guidelines. A systematic search in PubMed (1990-2023) combined the MeSH terms "Chagas Disease" AND "Treatment Outcome" with specific drug-related terms. The initial 323 records were refined through double screening and full-text assessment; finally, 12 studies (30 interventions) were included in the meta-analysis. A random-effects model (metafor package, R) was applied, and results were stratified by disease phase, parasite strain, and experimental animal sex.

This meta-analysis assessed the therapeutic efficacy of various interventions in animal models of *Trypanosoma cruzi* infection. In the acute phase (12 studies, 741 animals), the combined effect showed significant superiority over control, with the bis-triazole D0870 standing out (RR = 7.62, 95% CI: 4.19–13.85). In the chronic phase (2 studies, 138 animals), the CYP51 inhibitor VNI demonstrated the greatest benefit (RR = 11.29, 95% CI: 3.32–38.36). All analyses showed null heterogeneity ($I^2 = 0\%$), indicating effect consistency. Subgroup analyses revealed higher efficacy in CD-1 strain and female animals. Despite the large effects observed (Overall acute RR = 7.62; Chronic VNI RR = 11.29), the primary studies presented a high risk of bias, and the certainty of evidence was moderate to low, highlighting the need for more rigorous designs and clinical validation.

The meta-analysis confirms robust efficacy signals for D0870 in the acute phase and VNI in the chronic phase, supported by statistical homogeneity. However, limited methodological quality and the absence of clinical validation hinder their progress. Controlled human trials and improvements in animal study design, randomization, and blinding are required to reduce bias and accelerate the translation of promising compounds.

Keywords: Chagas disease, systematic review, meta-analysis.

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS.....	3
3. METODOLOGÍA	4
3.1. Protocolo del estudio	4
3.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	4
3.3. Criterios de selección y extracción de datos.....	6
3.4. Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo	8
3.5. Análisis estadístico	10
4. CUERPO DE LA REVISIÓN.....	14
4.1. Fuentes de datos y selección de estudios.....	14
4.2. Riesgo de sesgo y certeza de la evidencia	22
4.3. Metaanálisis de las opciones de tratamiento para la enfermedad de Chagas	27
4.3.1. Fase de la enfermedad de Chagas	27
4.3.2. Modelos animales experimentales - cepas.....	29
4.3.3. Modelos animales experimentales - sexo	31
4.3.4. Otras investigaciones sobre tratamientos de la enfermedad de Chagas.....	33
5. DISCUSIÓN.....	35
5.1. Hallazgos principales.....	35
5.2. Limitaciones y fortalezas.....	44
6. PERSPECTIVAS FUTURAS	46
CONCLUSIONES	48
REFERENCIAS	49

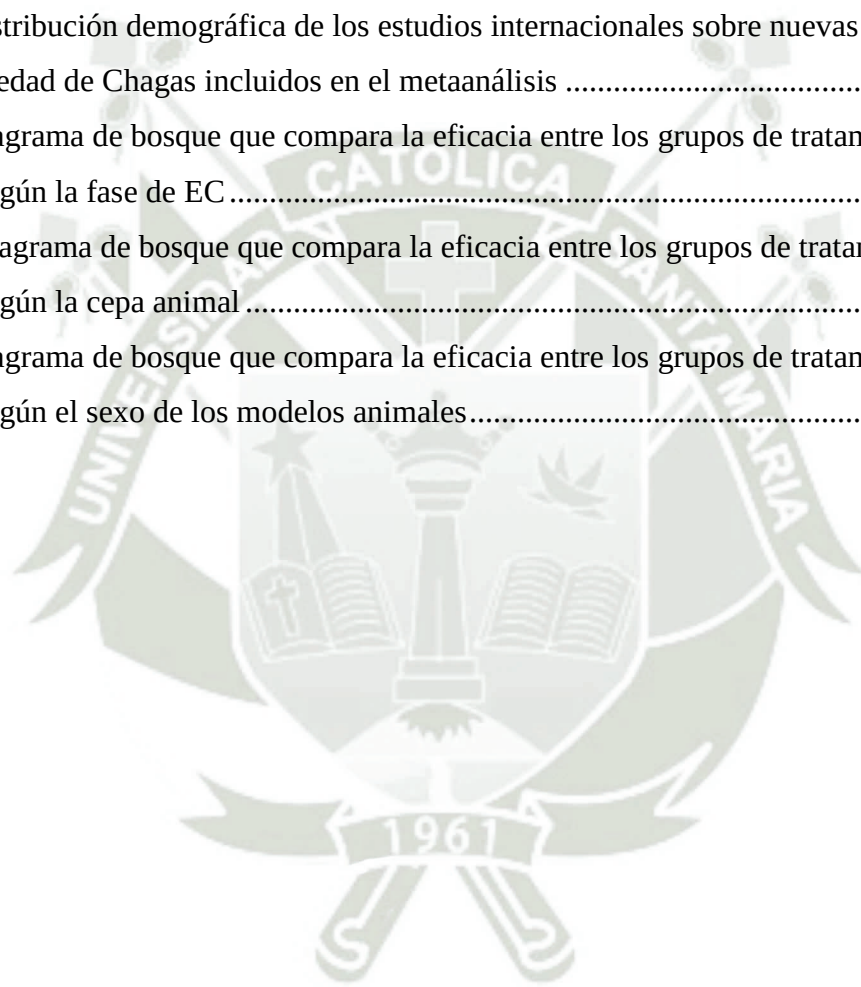
ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Compuestos químicos evaluados en estudios preclínicos utilizando modelos animales de enfermedad de Chagas.	19
Tabla 2 Evaluación del riesgo de sesgo en estudios sobre opciones de tratamiento en modelos animales de la enfermedad de Chagas utilizando la herramienta SYRCLE.....	23
Tabla 3 Evaluación de la calidad de la evidencia en estudios sobre opciones de tratamiento en modelos animales de la enfermedad de Chagas utilizando el enfoque GRADE.....	25



ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1 Diagrama de red generado mediante VOSviewer y PubMed, que ilustra las relaciones entre los términos MeSH asociados con los resultados del tratamiento de la enfermedad de Chagas	15
Fig. 2 Diagrama de flujo de la revisión sistemática y metaanálisis del proceso de selección de estudios	17
Fig. 3 Distribución demográfica de los estudios internacionales sobre nuevas terapias para la enfermedad de Chagas incluidos en el metaanálisis	22
Fig. 4 Diagrama de bosque que compara la eficacia entre los grupos de tratamiento y control según la fase de EC	28
Fig. 5 Diagrama de bosque que compara la eficacia entre los grupos de tratamiento y control según la cepa animal	30
Fig. 6 Diagrama de bosque que compara la eficacia entre los grupos de tratamiento y control según el sexo de los modelos animales.....	32



1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas, causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, constituye un problema de salud pública endémico en 21 países de América Latina, con una prevalencia global estimada en 6–7 millones de infectados (1). Su transmisión se ha extendido a regiones no endémicas (Estados Unidos, Europa, Asia-Pacífico) debido a migraciones humanas y mecanismos alternativos como transfusiones sanguíneas y trasplantes de órganos (2). Tras su descubrimiento por Carlos Chagas en 1909, la enfermedad revela una patogénesis bifásica: una fase aguda inicial con alta parasitemia y síntomas inespecíficos (fiebre, linfadenopatía), seguida de una fase crónica indeterminada que progresa en el 30–40% de los casos a complicaciones cardíacas (cardiomiopatía dilatada, arritmias) o digestivas (megaesófago, megacolon), con una mortalidad anual de aproximadamente 12,000 personas (3,4).

A pesar de su grave problemática, el tratamiento farmacológico sigue anclado en dos agentes desarrollados en la década de 1960: benznidazol y nifurtimox, ambos nitroderivados con eficacia limitada principalmente a la fase aguda (5). Estudios clínicos recientes demuestran tasas de fracaso terapéutico de hasta 80% en la fase crónica, sumados a efectos adversos graves (erupciones cutáneas, neuropatía periférica, intolerancia gastrointestinal) que conducen al abandono del tratamiento en >20% de los pacientes (6,7). Esta realidad subraya una "brecha terapéutica crítica" que demanda urgentemente nuevas moléculas, combinaciones o reposicionamiento de fármacos (8).

Los modelos animales son herramientas indispensables para explorar la fisiopatología de la infección y evaluar candidatos terapéuticos *in vivo*. Especies como roedores (*Mus musculus*, *Rattus norvegicus*), cánidos (*Canis lupus familiaris*) y primates no humanos (*Callithrix jacchus*) han permitido replicar aspectos clave de la enfermedad humana, incluyendo el tropismo cardíaco/digestivo, respuestas inmunopatológicas (ej. inflamación miocárdica mediada por IL-17/TNF- α) y progresión crónica (9). No obstante, la heterogeneidad metodológica en estos modelos —variabilidad en cepas parasitarias (*T. cruzi* I vs VI), dosis de infección, ventanas de tratamiento y criterios de evaluación— genera resultados contradictorios que obstaculizan la traslación clínica (10).

Revisiones recientes destacan disparidades significativas: en modelos murinos, la eficacia parasitológica de nuevos triazoles (posaconazol, ravuconazol) oscila entre 60% y 95% según la

cepa utilizada (11), mientras en perros, la prevención de daño miocárdico varía incluso con protocolos idénticos (12). Estas inconsistencias reflejan la ausencia de protocolos estandarizados y la necesidad de análisis integrados que discriminen variables críticas (13).

A partir de estos avances, esta investigación tiene como objetivo llevar a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios preclínicos que emplean modelos animales, con la finalidad de analizar la efectividad de los tratamientos disponibles para la enfermedad de Chagas.



2. OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la eficacia de las opciones de tratamiento aplicadas en estudios preclínicos con modelos animales para la enfermedad de Chagas mediante una revisión sistemática y meta-análisis, identificando compuestos promisorios y desafíos en su transición a ensayos clínicos.

Objetivos específicos

1. Identificar y sintetizar las opciones de tratamiento evaluadas en estudios preclínicos mediante una búsqueda sistemática en PubMed, aplicando criterios PRISMA y análisis de redes de términos MeSH para seleccionar estudios que reporten reducción de parasitemia en modelos animales.
2. Analizar la eficacia de los tratamientos en la reducción de parasitemia mediante meta-análisis de efectos aleatorios, estratificando por fase de la enfermedad, cepa de *Trypanosoma cruzi* y sexo del modelo animal.
3. Evaluar el progreso de los compuestos identificados hacia ensayos clínicos y analizar los factores que limitan su desarrollo traslacional, incluyendo eficacia en humanos, seguridad y colaboración multiactor.

3. METODOLOGÍA

3.1. Protocolo del estudio

La presente revisión sistemática fue diseñada y ejecutada de acuerdo con las directrices de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Este marco normativo, ampliamente aceptado por la comunidad científica, proporciona un conjunto de 27 ítems que orientan cada fase del proceso, desde la formulación de la pregunta de investigación hasta la presentación de resultados. Seguir PRISMA garantiza que la búsqueda bibliográfica sea exhaustiva y reproducible, que la selección de estudios esté libre de sesgos identificables y que la síntesis de la evidencia se presente con la transparencia que exigen las buenas prácticas de investigación (14). En este estudio, el cumplimiento de estas pautas se documentó en el Anexo 1, donde se detalla la correspondencia puntual entre cada ítem de PRISMA y los apartados del manuscrito.

Con el fin de reforzar la transparencia y la trazabilidad del trabajo, el protocolo metodológico se registró prospectivamente en la International Platform of Registered Systematic Review and Meta-analysis Protocols (INPLASY) bajo el número INPLASY202430101 (DOI: 10.37766/inplasy2024.3.0101). El registro previo sirve a dos propósitos esenciales: por un lado, fija públicamente los objetivos, criterios de inclusión y estrategias analíticas antes de que se realice la extracción de datos, lo que minimiza el riesgo de modificaciones ad hoc motivadas por los hallazgos; por otro, facilita el escrutinio crítico por parte de colegas y revisores, quienes pueden contrastar la versión definitiva de la revisión con el protocolo original. Aquellos interesados pueden acceder libremente al documento completo en la plataforma (<https://inplasy.com/inplasy-2024-3-0101/>), asegurando así que cualquier investigador pueda replicar o ampliar el abordaje metodológico descrito.

3.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La estrategia de exploración bibliográfica se fundamentó en un abordaje sistemático y escalonado para identificar la producción científica relevante sobre el tratamiento de la enfermedad de Chagas. En una fase inicial, se ejecutó una búsqueda primaria en la base de datos bibliográfica PubMed, recurriendo al término controlado del vocabulario médico MeSH (Medical Subject Headings) (15), concretamente "Chagas Disease". Esta elección garantiza la

recuperación de registros que abordan la patología desde su denominación estandarizada, optimizando la exhaustividad y minimizando sesgos terminológicos.

Posteriormente, para desentrañar la estructura conceptual y las relaciones semánticas subyacentes en la literatura recuperada, se empleó la herramienta de análisis bibliométrico VOSviewer (versión 1.6.20). Esta plataforma permite la visualización de redes de co-ocurrencia léxica, donde los descriptores MeSH asignados a los artículos funcionan como nodos interconectados. La intensidad y frecuencia de estas conexiones reflejan la asociación temática entre conceptos dentro del tema científico analizado (16). El análisis específico se centró en identificar clústeres o agrupaciones naturales dentro del mapa de red generado. Estos clústeres, emergentes del algoritmo de agrupamiento basado en la densidad de conexiones, representan subdominios temáticos fuertemente interrelacionados (17). La inspección detallada de estos conglomerados permitió discernir y seleccionar de manera objetiva aquellos términos MeSH intrínsecamente vinculados al ámbito terapéutico de la enfermedad de Chagas.

Conscientes de la necesidad de enfocar la búsqueda hacia la dimensión de la efectividad clínica, se diseñó una segunda fase de indagación más refinada. Esta etapa consistió en realizar búsquedas combinadas en PubMed, enlazando sistemáticamente cada uno de los términos MeSH previamente identificados como relevantes para la terapia (derivados del análisis de clústeres) con dos términos MeSH adicionales de crucial importancia: "Chagas Disease" (para mantener el foco etiológico) y "Treatment Outcome". Este último descriptor es fundamental en la evaluación biomédica, ya que engloba específicamente el estudio de los resultados derivados de intervenciones terapéuticas, incluyendo la determinación de su eficacia, efectividad, seguridad y el impacto en la progresión de la enfermedad (18). La integración de "Treatment Outcome" asegura que la literatura recuperada se centre en investigaciones que trascienden la mera descripción de tratamientos y se adentren en la evaluación crítica de su impacto real en los pacientes.

El marco temporal de esta exhaustiva exploración abarcó el período comprendido entre los años 1990 y 2023, accediendo a los registros disponibles en PubMed hasta el 24 de Mayo de 2023. Esta ventana de más de tres décadas fue seleccionada para capturar la evolución del conocimiento, las innovaciones terapéuticas y los cambios en los paradigmas de evaluación de resultados a lo largo de un extenso periodo, ofreciendo así una perspectiva cronológica robusta sobre el manejo terapéutico de la enfermedad de Chagas. La elección de PubMed como fuente

primaria se justifica por su carácter de repositorio centralizado y autoritativo de la literatura biomédica y de ciencias de la vida, indexada con el vocabulario controlado MeSH, lo que garantiza tanto la calidad como la recuperabilidad estructurada de la información científica relevante (19).

Esta metodología, que combina análisis bibliométrico avanzado para la identificación objetiva de focos temáticos con una estrategia de búsqueda secundaria altamente específica centrada en la evaluación de resultados, proporciona un cimiento sólido y transparente para la síntesis del conocimiento existente sobre la eficacia de las intervenciones terapéuticas en la lucha contra la enfermedad de Chagas.

3.3. Criterios de selección y extracción de datos

La estrategia de selección de estudios para la presente revisión sistemática se estructuró meticulosamente en tres etapas consecutivas y excluyentes, diseñadas para optimizar la identificación de investigaciones primarias relevantes y garantizar la robustez de la evidencia incorporada. En la fase inicial de identificación, se establecieron criterios de inclusión temporales y de diseño estrictos: únicamente se consideraron estudios experimentales realizados *in vivo* con modelos animales, publicados entre los años 1990 y 2023. Este intervalo temporal asegura la cobertura de la investigación moderna en el campo, mientras que el enfoque en modelos animales permite evaluar directamente la eficacia terapéutica en sistemas biológicos complejos. De manera proactiva, se excluyeron en este punto publicaciones duplicadas, artículos en idiomas distintos al inglés (para garantizar la accesibilidad y consistencia en la evaluación), así como revisiones bibliográficas y meta-análisis, centrando así el esfuerzo en la evidencia primaria generada en el laboratorio.

La segunda etapa, de cribado (screening), implicó una evaluación cualitativa inicial de los estudios identificados. Esta fase se centró en el análisis crítico de los títulos y resúmenes de cada artículo. El objetivo fue realizar una preselección basada en la aparente pertinencia respecto a la pregunta central de investigación: la evaluación de opciones terapéuticas para la enfermedad de Chagas. Estudios cuyos títulos o resúmenes no indicaran claramente una investigación sobre tratamiento de la enfermedad de Chagas en modelos animales fueron descartados en esta instancia, optimizando así los recursos para la evaluación profunda.

La tercera y más rigurosa fase, de elegibilidad o calificación, requirió la obtención y análisis exhaustivo del texto completo de los artículos preseleccionados. Aquí se aplicaron criterios de inclusión/exclusión específicos y de mayor profundidad. Solo se retuvieron aquellos estudios altamente relevantes que investigaran específicamente opciones de tratamiento para la enfermedad de Chagas en modelos animales. Además, se estableció un requisito metodológico clave para la evaluación de la eficacia: los estudios debían reportar datos cuantitativos de parasitemia como indicador primario de la respuesta al tratamiento. Se definió un umbral claro de eficacia terapéutica: una reducción mínima del 70% en los niveles de parasitemia en comparación con los grupos control no tratados. Este umbral proporciona un punto de corte objetivo y reproducible para considerar un tratamiento como efectivo dentro del contexto experimental definido.

Simultáneamente, se aplicaron importantes criterios de exclusión durante la fase de elegibilidad: Se descartaron explícitamente estudios que evaluaran terapias combinadas que incluyeran un fármaco experimental junto con un medicamento convencional para la enfermedad de Chagas (como nifurtimox o benznidazol). Esta decisión metodológica fue crucial para aislar el efecto terapéutico específico de las moléculas investigadas en monoterapia, evitando así la confusión de resultados atribuibles a la acción del fármaco convencional. El énfasis deliberado se colocó, por lo tanto, en la evaluación de agentes utilizados en monoterapia, permitiendo identificar de manera inequívoca cuáles compuestos exhiben la mayor eficacia antiparasitaria intrínseca.

De los estudios finalmente seleccionados, se realizó una extracción sistemática y estandarizada de datos relevantes para el análisis comparativo. Los parámetros meticulosamente registrados incluyeron: la identidad química del compuesto terapéutico evaluado, el régimen posológico (dosis), la duración del tratamiento, el tamaño total de la muestra experimental (número de animales), la especie animal modelo utilizada, el número de animales infectados con *Trypanosoma cruzi*, la fase de la enfermedad de Chagas modelada (aguda, crónica), la cepa de *Trypanosoma cruzi* empleada, el tipo de muestra biológica analizada (sangre, tejido) y una descripción detallada de los grupos controles (infectados no tratados, posiblemente no infectados). La integridad de los datos fue un criterio esencial; aquellos estudios con información insuficiente o ambigua sobre los parámetros clave fueron excluidos para mantener la calidad y confiabilidad del análisis agregado.

Para abordar el desafío de los datos presentados exclusivamente en formato gráfico, se empleó la herramienta WebPlotDigitizer (versión 5). Este software, reconocido y validado en la literatura metodológica, constituye un instrumento semi-automatizado que permite la digitalización precisa de gráficos bidimensionales y la extracción de los datos numéricos subyacentes. Su funcionamiento combina algoritmos de detección automatizada con la posibilidad de ajuste manual, garantizando la fidelidad en la recuperación de los valores originales (20). WebPlotDigitizer está disponible tanto en una versión web de acceso abierto como en una aplicación de escritorio descargable. Su uso está ampliamente documentado y aceptado en revisiones sistemáticas y meta-análisis rigurosos dentro del ámbito biomédico, particularmente en evaluaciones de eficacia terapéutica donde la estandarización en la recolección de datos de diversas fuentes es fundamental (21). Su aplicación en este contexto aseguró la inclusión de resultados valiosos que de otro modo no podrían haberse cuantificado, maximizando así la exhaustividad de la síntesis de evidencia.

3.4. Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo

La valoración inicial del rigor metodológico y la identificación de potenciales fuentes de sesgo en los estudios *in vivo* incluidos se realizó mediante la aplicación sistemática de la herramienta SYRCLE's Risk of Bias (RoB). Este instrumento, diseñado específicamente para el contexto único de la investigación preclínica con animales, examina de manera minuciosa múltiples dominios críticos que podrían comprometer la validez interna de los hallazgos (22). Estos dominios abarcan:

- Sesgo de selección: Se evalúa la adecuación de los procedimientos de generación de secuencias aleatorias y el ocultamiento de la asignación durante la conformación de los grupos experimentales, asegurando que la distribución inicial de los sujetos sea imparcial y no introduzca diferencias sistemáticas basadas en factores no controlados (23).
- Sesgo de realización: Se analiza la implementación de medidas de cegamiento (enmascaramiento) durante la administración de las intervenciones experimentales y el manejo de los animales, así como la homogeneidad de las condiciones ambientales. Esto garantiza que las diferencias observadas entre grupos sean atribuibles únicamente a la intervención en estudio y no a variaciones en el trato o el entorno (23).
- Sesgo de detección: Se verifica rigurosamente la aplicación del cegamiento durante la evaluación de los resultados (outcomes), fundamental para prevenir que las expectativas del investigador influyan subjetivamente en la medición o interpretación de los datos (23).

- Sesgo de desgaste: Se examina la transparencia y el manejo adecuado de los datos incompletos, incluyendo las bajas de sujetos animales durante el estudio. Se valora si las exclusiones se reportaron de manera exhaustiva, si fueron aleatorias respecto a los grupos y si se aplicaron métodos estadísticos apropiados (como análisis por intención de tratar modificada) para abordar su impacto potencial (23).
- Sesgo de reporte: Se contrasta la exhaustividad en la comunicación de todos los resultados preespecificados (principalmente en la sección de métodos) frente a lo efectivamente reportado en los resultados, identificando posibles omisiones selectivas que distorsionen la imagen global de los efectos de la intervención (23).
- Otros sesgos específicos: La herramienta incorpora además la consideración de fuentes de sesgo particulares inherentes al diseño experimental animal, tales como la idoneidad del modelo animal para la pregunta de investigación, el control de factores de confusión específicos (ciclo circadiano, estrés), o la posibilidad de sesgos de publicación dentro del estudio (p. ej., no reportar análisis de subgrupos exploratorios no planificados). Esta evaluación por dominio proporciona una imagen granular de las vulnerabilidades metodológicas de cada estudio.

Tras la evaluación detallada del riesgo de sesgo individual, se procedió a una valoración holística de la certeza o confianza global en el cuerpo de evidencia generado por el conjunto de estudios animales incluidos, empleando el marco metodológico GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (24). Este enfoque sistemático trasciende el mero riesgo de sesgo inicial, integrando cinco dimensiones clave que colectivamente determinan la robustez de las conclusiones:

- Riesgo de sesgo: Sintetiza las deficiencias identificadas mediante SYRCLE's RoB a lo largo de todos los estudios, evaluando su impacto agregado en la credibilidad de los resultados (25).
- Inconsistencia: Examina la heterogeneidad o variabilidad en las estimaciones del efecto entre los distintos estudios. Una alta inconsistencia (resultados que divergen significativamente en dirección o magnitud) reduce la confianza en la solidez y generalizabilidad de los hallazgos (25).

- Indirectidad: Valora la relevancia y aplicabilidad del cuerpo de evidencia a la pregunta de investigación directa. Considera si las poblaciones animales utilizadas, las intervenciones aplicadas, los comparadores empleados o los resultados medidos (PICO) se alinean adecuadamente con el objetivo clínico o biológico final que se busca informar (25).
- Imprecisión: Determina si el conjunto de datos proporciona estimaciones suficientemente precisas para sustentar conclusiones firmes. Esto depende del tamaño muestral global (número total de animales) y la amplitud de los intervalos de confianza alrededor de la estimación del efecto combinado; intervalos muy amplios que cruzan umbrales de relevancia clínica o biológica indican baja precisión (25).
- Sesgo de Publicación: Evalúa la posibilidad de que estudios con resultados nulos, negativos o desfavorables no hayan sido publicados (sesgo de publicación) o estén ausentes de la síntesis, lo que distorsionaría la magnitud o dirección real del efecto observado (25).

Tras esta evaluación multidimensional, el enfoque GRADE asigna un juicio global sobre la certeza de la evidencia para cada resultado principal, clasificándola en uno de cuatro niveles jerárquicos: Alta, Moderada, Baja o Muy Baja. Este juicio refleja el grado de confianza de que la estimación del efecto reportada se aproxima al efecto verdadero para el contexto específico evaluado en los estudios animales (26).

3.5. Análisis estadístico

Los resultados derivados del estudio fueron sistematizados mediante una base de datos estructurada en Microsoft Excel (versión 2108, Microsoft Corporation, Redmond, WA, EE.UU.), sirviendo como repositorio primario para la organización tabular de los datos. Posteriormente, se realizó un análisis estadístico avanzado en el entorno de programación R (versión 4.2.3), utilizando específicamente el paquete especializado "metafor" (disponible en <https://www.metaforproject.org/doku.php/metafor>, consultado el 21 de febrero de 2024). Esta herramienta, reconocida en la literatura metodológica por su robustez en síntesis cuantitativas, ofrece capacidades integrales para el modelado meta-analítico (21). El paquete "metafor" facilita la implementación de modelos estadísticos complejos, entre los que destaca el modelo de efectos aleatorios, ampliamente recomendado para acomodar la heterogeneidad inherente entre estudios primarios. Sus funcionalidades abarcan desde la estimación de tamaños de efecto agrupados hasta la generación de visualizaciones analíticas (como forest plots y funnel plots), pasando por evaluaciones de sesgo de publicación y análisis de subgrupos. Esta versatilidad

permite una exploración multidimensional de los datos, respaldando la validez inferencial del proceso sintético (27). Para cada intervención terapéutica evaluada, se cuantificaron cuatro variables dicotómicas fundamentales: tpos (animales tratados con resultado positivo para la enfermedad de Chagas), tneg (animales tratados con resultado negativo para la enfermedad de Chagas), cpos (animales no tratados del grupo control con resultado positivo para la enfermedad de Chagas) y cneg (animales no tratados con resultado negativo para la enfermedad de Chagas). Estas métricas constituyeron la base para calcular estimadores epidemiológicos clave (razones de odds, riesgos relativos) mediante funciones especializadas del paquete "metafor", lo que permitió una cuantificación estandarizada de la eficacia terapéutica (28). La evaluación independiente de cada estrategia clínica aseguró la preservación de su identidad metodológica, garantizando así que las comparaciones reflejaran las particularidades inherentes a cada intervención sin sesgos por agregación indiscriminada.

En el marco de la presente síntesis cuantitativa de evidencia científica (meta-análisis), se adoptó un modelo de efectos aleatorios (Modelo RE) como fundamento estadístico para la integración de los resultados de los estudios primarios. Este modelo parte de la premisa epistemológica de que la verdadera magnitud del efecto subyacente es intrínsecamente variable entre los diferentes estudios incluidos en la revisión. Esta variabilidad inherente refleja la heterogeneidad metodológica y contextual que caracteriza inevitablemente la investigación empírica: diferencias en las características de las poblaciones muestreadas, matices en la implementación de las intervenciones, variaciones en los entornos de estudio o disparidades en los diseños metodológicos (29). El modelo RE conceptualiza cada estudio como poseedor de un efecto verdadero único, proveniente de una distribución normal de efectos poblacionales. El objetivo central del modelo no es estimar un único efecto universal, sino estimar la media de esta distribución de efectos verdaderos y, crucialmente, cuantificar la varianza entre ellos (denominada τ^2 o tau-cuadrado), proporcionando así una estimación más generalizable y conservadora que asume diversidad inherente (30). Para caracterizar y cuantificar empíricamente esta heterogeneidad entre los efectos reportados por los estudios primarios, se calcularon e interpretaron varios indicadores clave. En primer lugar, se estimó el estadístico Q de Cochran. Este estadístico constituye una medida de heterogeneidad global basada en la suma ponderada de las desviaciones al cuadrado entre el efecto observado en cada estudio individual y el efecto global estimado por el modelo (31). Matemáticamente, representa un contraste de hipótesis donde la hipótesis nula postula homogeneidad completa entre los efectos verdaderos de los estudios (H_0 : todos los θ_i son iguales). Un valor de Q elevado, especialmente cuando

supera el valor crítico asociado a los grados de libertad ($k-1$, donde k es el número de estudios), ofrece evidencia estadística significativa ($p < 0.05$, según el umbral establecido) para rechazar la hipótesis nula de homogeneidad, indicando así la presencia de heterogeneidad sustancial más allá de la que cabría esperar por el mero error muestral aleatorio (32).

Complementariamente al estadístico Q , se calculó el índice I^2 (I-cuadrado), una métrica de heterogeneidad estandarizada que expresa el porcentaje de la variabilidad total observada en la estimación de los efectos combinados que se atribuye a la heterogeneidad real entre los estudios, en contraposición a la variabilidad atribuible al azar (error muestral) (33). Su cálculo se deriva directamente de Q : $I^2 = [(Q - df) / Q] * 100\%$, donde df son los grados de libertad ($k-1$). Valores de I^2 se interpretan de forma pragmática: por ejemplo, valores del 0% indican ausencia de heterogeneidad observable, valores alrededor del 25% sugieren heterogeneidad baja, del 50% moderada y del 75% o superiores indican heterogeneidad alta. Esta métrica es particularmente valiosa por su independencia relativa del número de estudios (a diferencia de Q , que tiende a aumentar con k) y por ofrecer una interpretación intuitiva del grado de inconsistencia entre los resultados de los estudios primarios (34).

Como se mencionó anteriormente, el parámetro central estimado por el modelo RE es τ^2 (tau-cuadrado), que cuantifica directamente la varianza de los efectos verdaderos entre los estudios que componen la población de efectos subyacente. τ^2 representa la dispersión real de los efectos alrededor de la media poblacional estimada. Un valor de τ^2 igual a cero implica que todos los estudios comparten un único efecto verdadero (homogeneidad perfecta), mientras que valores positivos crecientes indican una mayor disparidad en los efectos verdaderos entre estudios. τ^2 es fundamental porque informa directamente sobre la magnitud de la heterogeneidad no explicada y se utiliza para calcular los pesos asignados a cada estudio en el modelo RE (inversamente proporcionales a la suma de su varianza muestral interna y τ^2) (35).

Finalmente, como medida resumen del efecto de interés para la síntesis cuantitativa, se estimó la Razón de Riesgos (RR) global utilizando el modelo RE. La RR compara la probabilidad de que ocurra un evento (p. ej., un resultado clínico adverso) en el grupo de intervención frente al grupo control. El modelo RE proporciona una estimación de la RR media poblacional, junto con su intervalo de confianza, teniendo explícitamente en cuenta la variabilidad entre estudios (τ^2) en su cálculo. Esta estimación global bajo el modelo RE representa el efecto promedio esperado en la población de estudios relevantes, reconociendo explícitamente la diversidad

inherente a la evidencia sintetizada, lo que permite inferencias más amplias y cautelosas que las obtenidas bajo un modelo de efectos fijos que asume homogeneidad. En comparación con el grupo de referencia, una exposición o tratamiento se asocia a un mayor riesgo de resultado si el RR es mayor que 1. Por el contrario, se sugiere un riesgo menor cuando el RR es menor que 1. Si el RR es 1, no hay variación en el riesgo entre los grupos (36).

Todas las pruebas de hipótesis y estimaciones de intervalo se ejecutaron bajo un nivel de confianza del 99% ($\alpha = 0.01$). Esta elección refleja un compromiso deliberado con la robustez analítica, minimizando la probabilidad de errores Tipo I (falsos positivos) a un costo inherente: una mayor exigencia en el tamaño muestral para alcanzar potencia estadística adecuada. Tal rigor es particularmente pertinente en contextos donde las consecuencias de inferencias erróneas poseen implicaciones sustanciales, priorizando la fiabilidad sobre la conveniencia (37).

4. CUERPO DE LA REVISIÓN

4.1. Fuentes de datos y selección de estudios

En el presente estudio, se implementó una metodología integral de síntesis del conocimiento científico, estructurada como una revisión sistemática acoplada a un meta-análisis, con el objetivo primordial de evaluar de manera rigurosa y comparativa la eficacia de diversas intervenciones terapéuticas para la reducción de la parasitemia en la enfermedad de Chagas. El enfoque abarcó tanto terapias convencionales ampliamente validadas como agentes farmacológicos de desarrollo reciente que presentan potencial actividad tripanocida, buscando proporcionar una visión panorámica y actualizada del arsenal terapéutico disponible.

La estrategia de búsqueda bibliográfica se diseñó con exhaustividad y reproducibilidad. Se ejecutó una consulta estructurada en la base de datos PubMed, empleando los términos controlados del sistema Medical Subject Headings (MeSH): “Chagas Disease” AND “Treatment Outcome”. Esta combinación permitió focalizar la recuperación de evidencia directamente relacionada con la eficacia de intervenciones en enfermedad de Chagas. Para visualizar y comprender la estructura conceptual del campo de estudio, construimos un mapa de redes de co-ocurrencia de términos MeSH. Esta técnica de análisis bibliométrico revela las asociaciones temáticas más frecuentes en la literatura, funcionando como una cartografía intelectual del dominio investigado.

La búsqueda identificó 323 publicaciones científicas indexadas, publicadas en un arco temporal de 33 años (1990-2023), lo que refleja la evolución histórica de la investigación terapéutica en enfermedad de Chagas. Sobre estas publicaciones, se aplicó un análisis de co-ocurrencia avanzado, generando un mapa de red complejo que integró 1.020 descriptores clave. Para garantizar la relevancia estadística y conceptual de los términos incluidos en la visualización, establecimos un umbral mínimo de ocurrencia de cinco apariciones por descriptor. La Fig. 1 presenta esta representación gráfica.

El análisis topológico del mapa de redes reveló una estructura organizada en tres conglomerados (clusters) temáticos principales, identificados mediante algoritmos de detección de comunidades. De particular relevancia para nuestro objetivo fue el conglomerado temático asociado a las intervenciones terapéuticas (representado en verde en la figura). Este núcleo

Elaborado mediante VOSviewer y PubMed, que se relaciona con los resultados del tratamiento de la enfermedad de Chagas. Fuente: Elaboración propia.

Seguidamente, el punto de partida lo constituyen los términos identificados como relevantes durante una fase analítica inicial de la literatura. Estos términos, extraídos de forma sistemática de los documentos recuperados en la primera búsqueda, representan conceptos clave,

intervenciones terapéuticas específicas o desenlaces clínicos asociados al manejo de la enfermedad de Chagas. Su identificación no es aleatoria, sino el resultado de una evaluación sintáctica y semántica de los estudios científicos de la primera búsqueda. Este conjunto de términos actúa como la materia prima esencial para la construcción de cadenas de búsqueda más sofisticadas y dirigidas en la siguiente fase.

El núcleo de la metodología reside en la generación de nuevas cadenas de búsqueda utilizando el diccionario MeSH de PubMed. Este vocabulario controlado ofrece una ventaja significativa al estandarizar la terminología y capturar sinónimos y variantes conceptuales bajo un único descriptor, mejorando así la exhaustividad de la recuperación. La estrategia se articula en torno a dos conceptos fundamentales y fijos: Chagas Disease [MeSH Terms] y Treatment Outcome [MeSH Terms]. La intersección obligatoria (operador booleano AND) entre estos dos descriptores asegura que todos los documentos recuperados aborden explícitamente tanto la enfermedad diana como el tratamiento de la enfermedad.

La potencia estratégica emerge al combinar esta base dual (Chagas Disease [MeSH Terms]) AND (Treatment Outcome [MeSH Terms]) con un tercer descriptor MeSH, introducido también mediante el operador AND. Esta estructura trina (Concepto Enfermedad + Concepto Desenlace + Concepto Intervención) permite una focalización precisa en subconjuntos terapéuticos específicos dentro del panorama del tratamiento de la enfermedad de Chagas. En el caso descrito, se implementan tres variantes clave:

- (Chagas Disease [MeSH Terms]) AND (Treatment Outcome [MeSH Terms]) AND (nifurtimox [MeSH Terms])
- (Chagas Disease [MeSH Terms]) AND (Treatment Outcome [MeSH Terms]) AND (nitroimidazoles [MeSH Terms])
- (Chagas Disease [MeSH Terms]) AND (Treatment Outcome [MeSH Terms]) AND (Therapeutics [MeSH Terms])

El proceso de selección de estudios para esta revisión sistemática y meta-análisis se rigió por una metodología estructurada y transparente, siguiendo los principios fundamentales de exhaustividad y rigor característicos de la síntesis de evidencia científica. La estrategia de búsqueda se implementó mediante tres cadenas de búsqueda distintas, señaladas en el párrafo anterior, diseñadas para capturar la literatura relevante desde diferentes ángulos temáticos o

utilizando distintos conjuntos de términos clave. La ejecución inicial de estas cadenas arrojó un volumen significativo de literatura potencial: 40 estudios identificados con la primera cadena, 107 con la segunda y 112 con la tercera, sumando un corpus bruto de 259 registros bibliográficos para evaluación inicial.

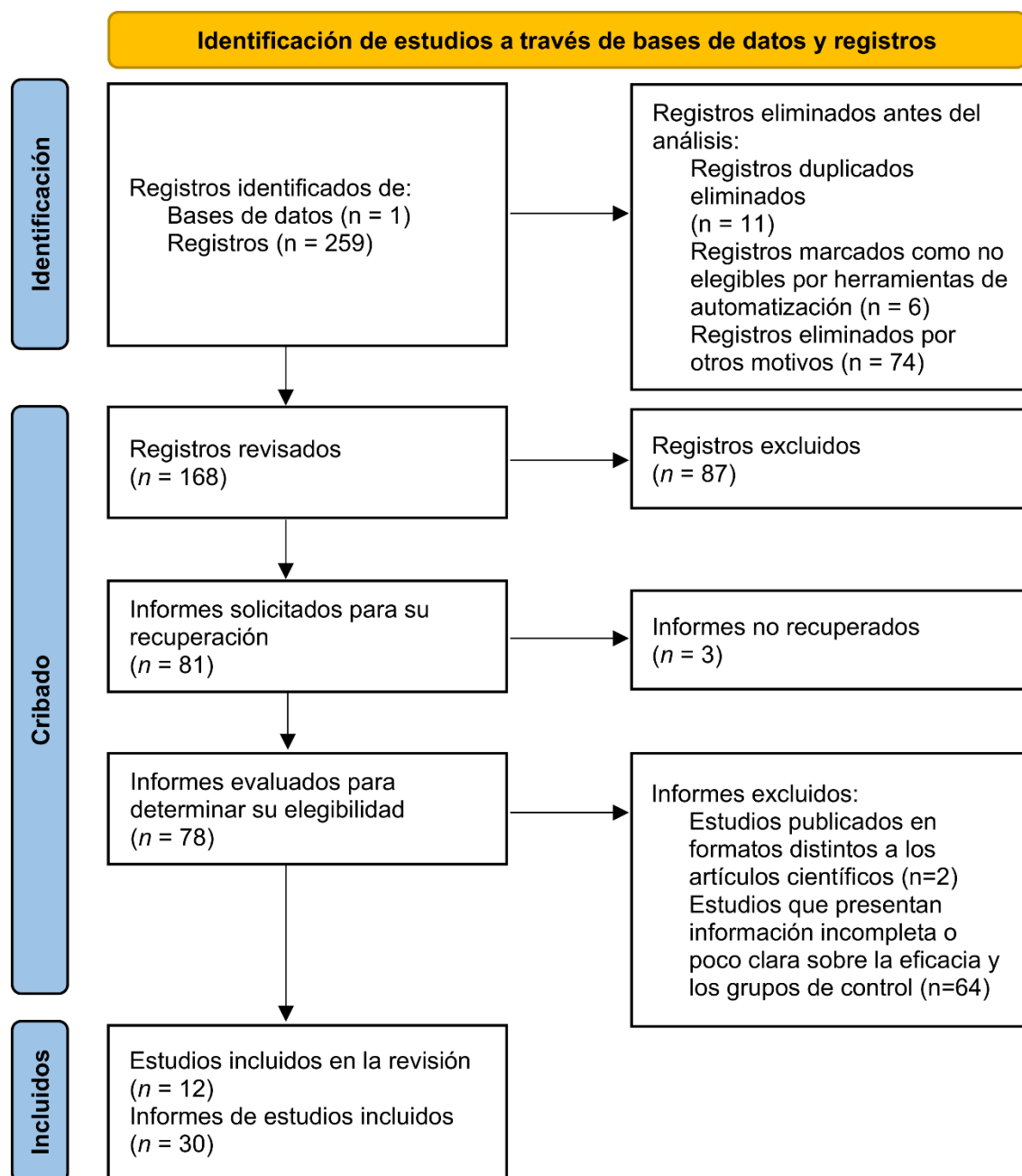


Fig. 2 Diagrama de flujo de la revisión sistemática y metaanálisis del proceso de selección de estudios. Fuente: Elaboración propia.

Posteriormente, se aplicó un protocolo de selección riguroso, basado en criterios predefinidos de inclusión y exclusión, estructurado en tres fases consecutivas alineadas con las mejores

prácticas (guías PRISMA): Identificación, cribado y elegibilidad. Durante la fase de identificación, se realizó una depuración inicial que condujo a la exclusión de 91 registros, comúnmente debido a duplicados detectados entre los resultados de las diferentes cadenas de búsqueda o a estudios claramente fuera del ámbito temático en una revisión preliminar muy básica. En la fase de cribado, se evaluaron de manera más profunda los títulos y resúmenes de los 168 registros restantes, aplicando los criterios de elegibilidad con mayor precisión; este proceso resultó en la exclusión de 90 artículos que no cumplían con los requisitos fundamentales del estudio (por ejemplo, tipo de diseño, población, intervención o resultados no alineados). Finalmente, en la fase de elegibilidad, los artículos que superaron el screening (78 en este punto) fueron sometidos a una evaluación de texto completo. Esta evaluación minuciosa, centrada en verificar el cumplimiento estricto de todos los criterios y en evaluar la calidad metodológica, llevó a la exclusión de 66 artículos adicionales, frecuentemente debido a datos insuficientes, falta de grupo control adecuado, duplicación de resultados, o deficiencias metodológicas graves (Fig. 2).

Tras este proceso de triple filtrado, se seleccionó un conjunto final de 12 estudios que reunían los criterios de calidad y relevancia necesarios para ser incluidos en el meta-análisis cuantitativo. Es importante destacar que la cronología de estos estudios abarca desde una publicación seminal en el año 2001 hasta un conjunto más concentrado publicados entre 2010 y 2014, indicando un interés renovado o avances significativos en el período más reciente cubierto. Un hallazgo relevante fue que varios de estos 12 estudios primarios investigaban y reportaban resultados sobre múltiples compuestos o intervenciones terapéuticas distintas. Esta característica de la literatura implica que, aunque solo 12 estudios constituyen la base del meta-análisis, el número total de informes que aportan datos evaluables sobre tratamientos específicos asciende a 30. Es decir, estos 30 informes de tratamientos, fueron incluidos en la revisión sistemática general para proporcionar una visión comprehensiva del panorama investigativo, analizando los hallazgos cualitativos y contextuales de todas ellas.

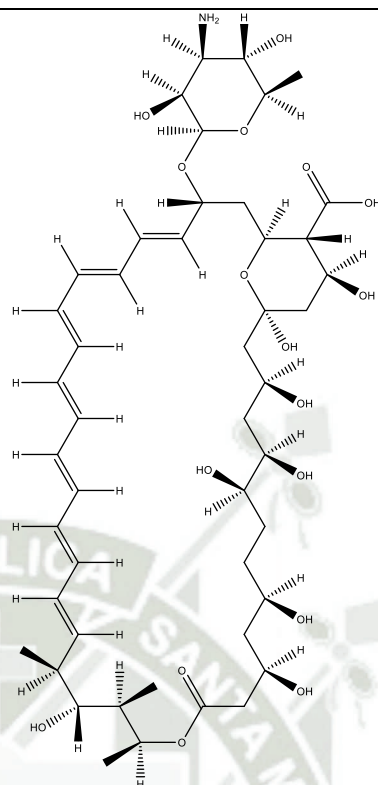
Los compuestos químicos novedosos evaluados en este conjunto de investigaciones (tanto las del meta-análisis como las adicionales incluidas) representan una diversidad significativa de enfoques farmacológicos. La lista incluye: Posaconazol (un antifúngico triazólico), AmBisome® (una formulación liposomal de anfotericina B), el complejo ciclopaladado 7a (un agente metalorgánico), fexinidazol (un nitroimidazol), psilostaquina A y cinaropicrina (sesquiterpenlactonas de origen natural), los inhibidores reversibles de la cruzipaina Cz007 y

Tabla 1 Compuestos químicos evaluados en estudios preclínicos utilizando modelos animales de enfermedad de Chagas.

19

(38)

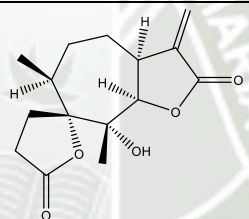
AmBisome®



i.p., 25

(42)

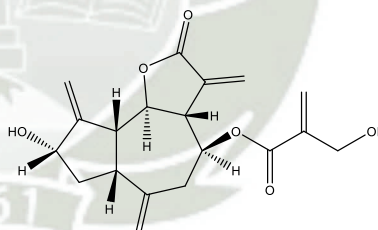
Psilostaquína A



i.p., 50

(42)

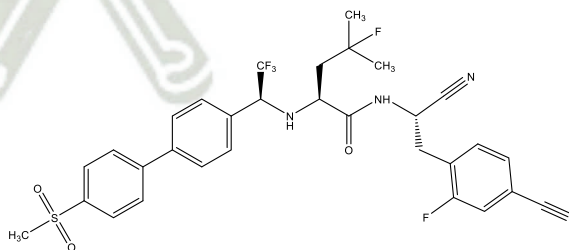
Cinaropícrina



i.p., 50

(43)

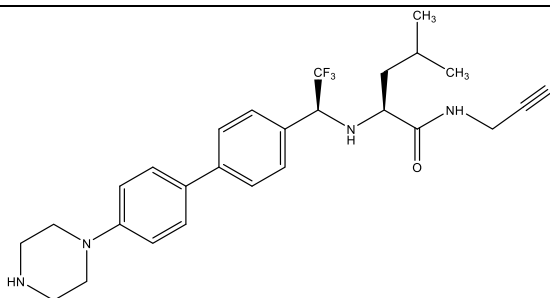
Inhibidor reversible de la
cruzipaína Cz007



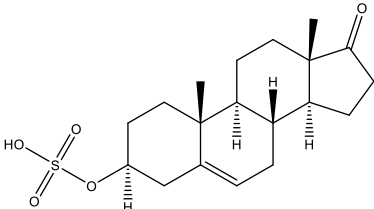
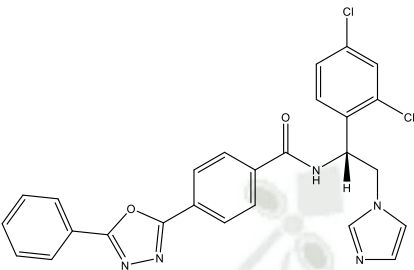
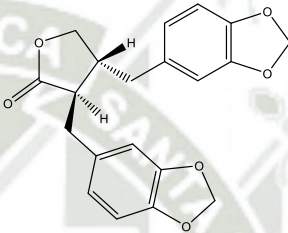
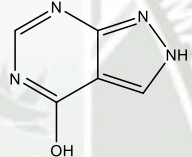
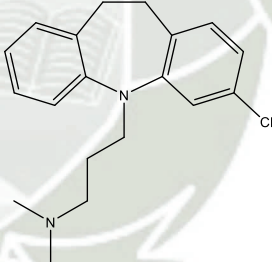
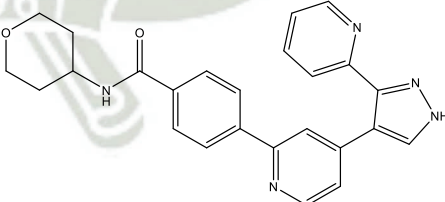
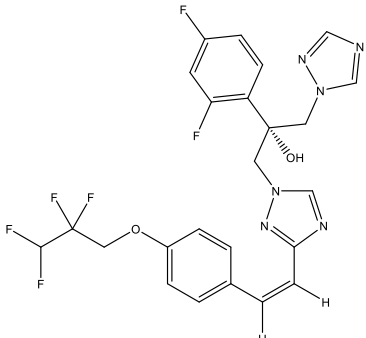
v.o., 50

(43)

Inhibidor reversible de la
cruzipaína Cz008



v.o., 50

(44)	Sulfato de dehidroepiandrosterona		s.c., 40
(45)	VNI		v.o., 50
(46)	(-)-Hinokinina		s.c., 20
(47)	Alopurinol		v.o., 15
(47)	Clomipramina		v.o., 5
(48)	GW788388		v.o., 3
(49)	Bis-triazol DO870		v.o., 5 i.v., 3

vía oral v.o., vía intraperitoneal i.p., vía subcutánea s.c., vía intravenosa i.v.
Fuente: Elaboración propia.

Geográficamente, el análisis revela un claro liderazgo de Brasil en la producción científica sobre modelos animales para nuevos tratamientos de la enfermedad de Chagas, reflejando probablemente la alta endemicidad de la enfermedad en la región y la sólida infraestructura de investigación biomédica del país. No obstante, la investigación en este campo presenta un carácter internacional colaborativo, con contribuciones significativas, aunque cuantitativamente menores, provenientes de otros países como Argentina, Canadá, Francia y Estados Unidos (Fig. 3).

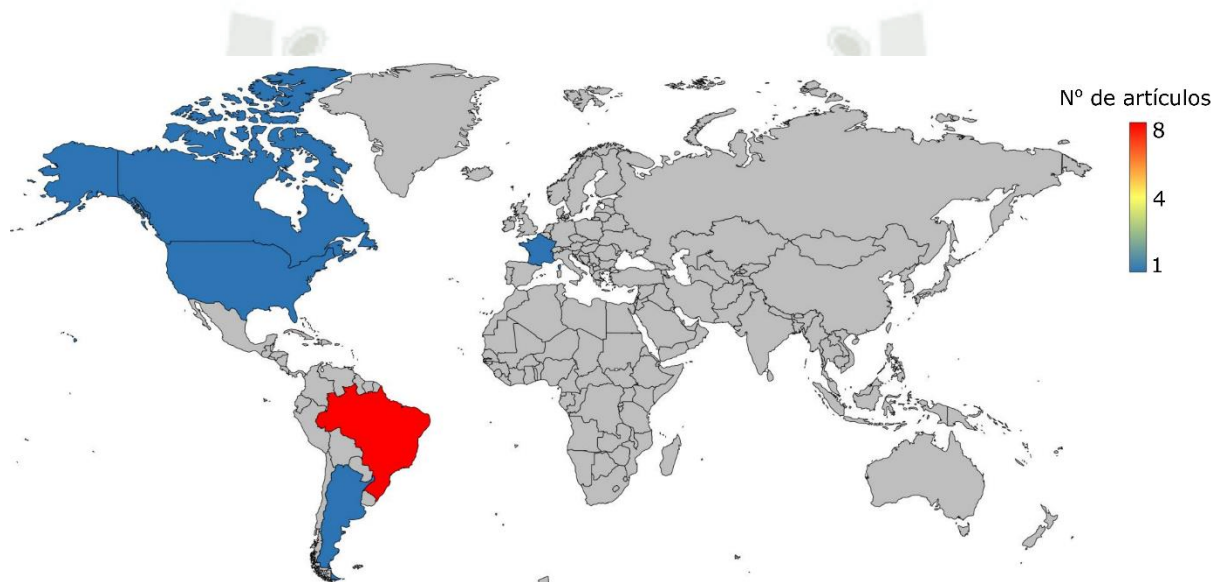


Fig. 3 Distribución demográfica de los estudios internacionales sobre nuevas terapias para la enfermedad de Chagas incluidos en el metaanálisis. Fuente: Elaboración propia.

Esta distribución global destaca la naturaleza compartida del desafío que representa la enfermedad de Chagas y los esfuerzos concertados, aunque con distintos grados de intensidad, para encontrar soluciones terapéuticas efectivas.

4.2. Riesgo de sesgo y certeza de la evidencia

El análisis crítico del riesgo de sesgo mediante la herramienta SYRCLE evidenció un perfil de riesgo globalmente elevado en los estudios incluidos (Tabla 2). Las preocupaciones metodológicas fueron particularmente prevalentes en los dominios de sesgo de selección, desempeño y detección. Factores como la asignación no optimizada del alojamiento de los animales, la ausencia de ocultamiento adecuado de la secuencia de aleatorización y los reportes incompletos de los protocolos experimentales contribuyeron significativamente a este riesgo elevado.

Tabla 2 Evaluación del riesgo de sesgo en estudios sobre opciones de tratamiento en modelos animales de la enfermedad de Chagas utilizando la herramienta SYRCLE.

Estudio	Tipo de estudio	Selección			Rendimiento		Detección		Perdida	Informes	Otros	Sesgo general
		Generación de secuencias	Características de referencia	Ocultación de la asignación	Vivienda aleatoria	Cegamiento de investigadores	Evaluación aleatoria de resultados	Cegamiento de evaluadores	Datos de resultados incompletos	Informes de resultados selectivos	Existe un riesgo adicional	
(38)	Estudio con ratones	?	+	?	-	-	?	-	+	+	?	Alto
(39)	Estudio con ratones	?	-	?	-	?	+	?	+	+	?	Alto
(40)	Estudio con ratones	?	+	?	-	?	?	?	+	+	?	Alto
(41)	Estudio con ratones	?	?	-	?	-	?	-	+	+	+	Alto
(42)	Estudio con ratones	?	?	?	?	?	?	?	+	+	-	Alto
(43)	Estudio con ratones	?	+	-	-	-	?	?	+	?	+	Alto
(44)	Estudio con ratones	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	Algunas preocupaciones
(45)	Estudio con ratones	?	+	?	?	-	?	-	+	+	?	Alto
(46)	Estudio con ratones	?	+	?	-	?	-	?	+	?	+	Alto
(47)	Estudio con ratones	+	+	?	-	?	+	?	-	-	?	Alto
(48)	Estudio con ratones	?	?	-	?	-	?	-	+	+	-	Alto
(49)	Estudio con ratones	?	+	-	?	-	?	-	+	?	-	Alto

Fuente: Elaboración propia

La raíz de estas deficiencias radicó predominantemente en procedimientos insuficientes de aleatorización, implementación inadecuada o ausente del enmascaramiento (cegamiento) durante la intervención y la evaluación de resultados, y la tendencia hacia el reporte selectivo de desenlaces. Es notable que estos sesgos exhibieron una distribución transversal recurrente en los diversos modelos animales empleados, lo cual genera interrogantes fundamentales sobre la robustez y la validez interna de los hallazgos reportados. Si bien una minoría de estudios presentó un perfil de sesgo más favorable, la evaluación global mantuvo una calificación de riesgo alto. Esta circunstancia introduce una incertidumbre sustancial que debe ser cuidadosamente ponderada durante la interpretación de los resultados agregados y sus posibles implicaciones.

Por otra parte, la aplicación del marco GRADE para evaluar la certeza (o calidad) de la evidencia generada reveló un panorama heterogéneo (Tabla 3). Un subconjunto de estudios alcanzó una calificación de certeza moderada. Esta calificación refleja hallazgos preclínicos que sugieren, con un nivel de confianza aceptable pero no definitivo, un perfil de eficacia prometedor para determinadas combinaciones farmacológicas o intervenciones terapéuticas en modelos de enfermedad de Chagas. Sin embargo, es imperativo recalcar que esta certeza moderada es inherentemente preclínica; la extrapolación a la fisiopatología humana y la validación mediante ensayos clínicos controlados constituyen pasos indispensables para confirmar la relevancia traslacional de estos resultados. Otros estudios recibieron una calificación de certeza moderada-baja, principalmente atribuible a la ausencia de cualquier forma de validación en humanos, a pesar de haber demostrado una efectividad superior en el entorno preclínico. Esta calificación subraya la limitación intrínseca de los modelos animales, incluso cuando los resultados son positivos, y la necesidad imperiosa de investigación clínica subsiguiente. Un número menor de investigaciones fue clasificado con certeza baja, situación típicamente asociada a intervenciones que mostraron una eficacia marginal o nula en los modelos evaluados. Finalmente, la calificación de certeza alta se reservó para aquellos estudios excepcionales que no solo demostraron una elevada eficacia en modelos murinos, sino que también presentaron un diseño metodológico particularmente riguroso que minimizó las amenazas a la validez interna. Aunque este nivel de certeza es el más sólido dentro del contexto preclínico, sigue siendo una certeza preclínica y enfatiza el potencial traslacional, no la confirmación, requiriendo igualmente validación en poblaciones humanas.

Tabla 3 Evaluación de la calidad de la evidencia en estudios sobre opciones de tratamiento en modelos animales de la enfermedad de Chagas utilizando el enfoque GRADE.

Estudio	Tipo de estudio	Intervención	Resultados clave	Certidumbre de la evidencia (GRADE)
(38)	Estudio en ratones	Benznidazol combinado con nifurtimox, posaconazol o AmBisome	Las combinaciones BZL+POS o BZL+NFX pueden curar infecciones en ratones, pero no BZL+AMB	Moderado (estudios en animales, necesidad de validación clínica)
(39)	Estudio en ratones	Benznidazol y posaconazol en tratamiento combinado y secuencial	La combinación de BZL y POS muestra sinergia y mejores tasas de curación en ratones	Moderado (evidencia animal, sin estudios en humanos)
(40)	Estudio en ratones	Compuesto 7a	El compuesto 7a inhibe la proliferación de amastigotes y es más efectivo que BZL en estudios <i>in vivo</i> y <i>in vitro</i>	Moderado-Bajo (estudio preclínico, sin validación en humanos)
(41)	Estudio en ratones	Fexinidazol	El fexinidazol muestra altas tasas de curación en modelos murinos, comparables al BZL	Moderado (alta eficacia en animales, necesita validación clínica)
(42)	Estudio en ratones	Psilostaquina A y Cinaropicrina	El Cynaropicrin muestra efectos contra <i>T. brucei</i> pero no contra <i>T. cruzi</i> en ratones	Bajo (falta de eficacia en modelos animales para <i>T. cruzi</i>)
(43)	Estudio en ratones	Inhibidores de Cruzipaína	Los inhibidores de Cruzipaína muestran alta eficacia en ratones y tasas de curación superiores a BZL	Alto (alta eficacia en ratones, posible traducción a humanos)
(44)	Estudio en ratones	Tratamiento con dehidroepiandrosterona-sulfato y benznidazol	Reducción significativa de parásitos en sangre y tejidos, junto con una respuesta inmune mejorada	Moderado (estudio en animales, sin ensayos clínicos)
(45)	Estudio en ratones	Inhibidor CYP51 (VNI)	Eliminación eficaz de <i>T. cruzi</i> en modelos	Alto (alta eficacia en ratones, posible

			agudos y crónicos de la enfermedad de Chagas	traducción a humanos)
(46)	Estudio en ratones	Microcápsulas de PLGA cargadas con hinokinina	Reducción de parasitemia con liberación sostenida y aumento de la efectividad	Moderado (potencial prometedor en animales, falta validación clínica)
(47)	Estudio en ratones	Combinación de clorimpramina y alopurinol	Aumento significativo en la supervivencia de los ratones tratados, pero sin diferencias entre la clorimpramina sola y la combinación	Moderado (evidencia en modelos animales, falta validación clínica)
(48)	Estudio en ratones	Inhibidor de la señalización TGF- β (GW788388)	Reducción de parasitemia, aumento de la supervivencia y disminución de la fibrosis cardíaca en ratones infectados por <i>T. cruzi</i>	Moderado (fuertes resultados preclínicos, falta validación clínica)
(49)	Estudio en ratones	Nanopartículas DOB870 en PEG-PLA	Reducción significativa de parasitemia y altas tasas de curación en modelos murinos con nifurtimox/benznidazol-sensibles y resistentes	Moderado (eficacia probada en animales, sin estudios en humanos)

BZL - Benznidazol, NFX - Nifurtimox, POS - Posaconazol, AMB - AmBisome, CYP51 - Enzima 51 de la familia del citocromo P450, PLGA - Ácido poliláctico-co-glicólico, TGF- β - Factor de crecimiento transformante beta, PEG-PLA - Polietilenglicol-ácido poliláctico.

Fuente: Elaboración propia

Los artículos científicos examinados presentan un carácter marcadamente mixto. Si bien emergen señales preclínicas alentadoras respecto a la eficacia de ciertas terapias para la enfermedad de Chagas, persisten brechas significativas y desafíos metodológicos. El riesgo de sesgo generalizado identificado por SYRCLE erosiona la confianza en la solidez de muchos hallazgos individuales, mientras que la evaluación GRADE resalta la naturaleza preliminar y condicionada de toda la evidencia preclínica, independientemente de su aparente eficacia en modelos animales, debido a la falta de validación clínica humana sistemática. La transición desde estos resultados preclínicos prometedores hacia aplicaciones clínicas significativas requerirá no solo una validación rigurosa en humanos, sino también mejoras sustanciales en el diseño, la ejecución y el reporte de los estudios preclínicos para fortalecer su validez interna y su utilidad predictiva.

4.3. Metaanálisis de las opciones de tratamiento para la enfermedad de Chagas

4.3.1. Fase de la enfermedad de Chagas

La evaluación preclínica de compuestos potenciales para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, abarcando tanto su fase aguda como crónica, se resume en un conjunto robusto de estudios preclínicos (Fig. 4). Doce investigaciones independientes, que incluyeron un total de 741 animales modelo, se centraron en la fase aguda de la enfermedad. Estos estudios evaluaron un espectro diverso de alternativas terapéuticas: el antifúngico posaconazol, la formulación liposomal de anfotericina B (AmBisome®), el complejo ciclopaladado 7a, la nitroimidazol fexinidazol, los sesquiterpenos lactónicos psilostaquina A y cinaropicrina, los inhibidores reversibles de la cruzipaina Cz007 y Cz008, el esteroide neuroactivo sulfato de dehidroepiandrosterona, el inhibidor específico de la CYP51 VNI, micropartículas cargadas con (-)-hinokinina, el inhibidor de la xantina oxidasa alopurinol, el antidepresivo tricíclico clomipramina, el inhibidor de TGF- β GW788388, y el derivado bis-triazol D0870. El análisis combinado de estos estudios reveló una eficacia terapéutica significativamente superior de estos compuestos en comparación con los grupos control no tratados. Especialmente destacable fue el desempeño del bis-triazol D0870, cuya eficacia se evidencia por un Riesgo Relativo (RR) agrupado de 7.62 (Intervalo de Confianza del 95% [IC 95%]: 4.19 a 13.85). Este valor de RR indica que los animales tratados con estas terapias, y particularmente con D0870, tuvieron una probabilidad más de ocho veces mayor de mostrar una respuesta positiva al tratamiento (como reducción de la parasitemia o aumento de la supervivencia) en comparación con los controles. Un hallazgo crucial que refuerza la solidez de estos resultados es la homogeneidad excepcionalmente alta entre los estudios ($Q(df=24)=14.31$, $p=0.94$; $I^2=0.0\%$; $T^2=0.0\%$). La ausencia de heterogeneidad estadística ($I^2=0\%$) sugiere que los efectos positivos observados son consistentes y reproducibles a través de los distintos modelos experimentales y compuestos evaluados en esta fase, minimizando la preocupación por variabilidad metodológica o de población que pudiera sesgar el resultado global.

En paralelo, la fase crónica de la enfermedad fue investigada en dos estudios independientes, involucrando un total de 138 animales. Estos trabajos evaluaron un panel más reducido pero clínicamente relevante de compuestos: el inhibidor de CYP51 VNI, el estándar de tratamiento benznidazol, su análogo nifurtimox, y nuevamente posaconazol y AmBisome®. Los resultados aquí también fueron altamente alentadores. Las intervenciones terapéuticas demostraron una

eficacia marcadamente superior frente a los controles. El compuesto VNI emergió como particularmente efectivo en este contexto crónico, con un Riesgo Relativo agrupado de 11.29 (IC 95%: 3.32 a 38.36). Este RR sustancialmente elevado indica que los animales tratados con VNI tuvieron más de once veces más probabilidades de beneficiarse del tratamiento que los controles, superando incluso el notable efecto observado con D0870 en la fase aguda (aunque las comparaciones directas entre fases deben hacerse con cautela). Al igual que en la fase aguda, el análisis estadístico reveló una homogeneidad máxima entre los resultados de estos dos estudios ($Q(df=4)=0.33$, $p=0.99$; $I^2=0.0\%$; $T^2=0.0\%$). Esta consistencia absoluta ($I^2=0\%$) entre estudios independientes enfocados en la compleja fase crónica es un hallazgo particularmente valioso, ya que refuerza la fiabilidad de la señal de eficacia observada para VNI y los otros compuestos evaluados en este estadio de la enfermedad.

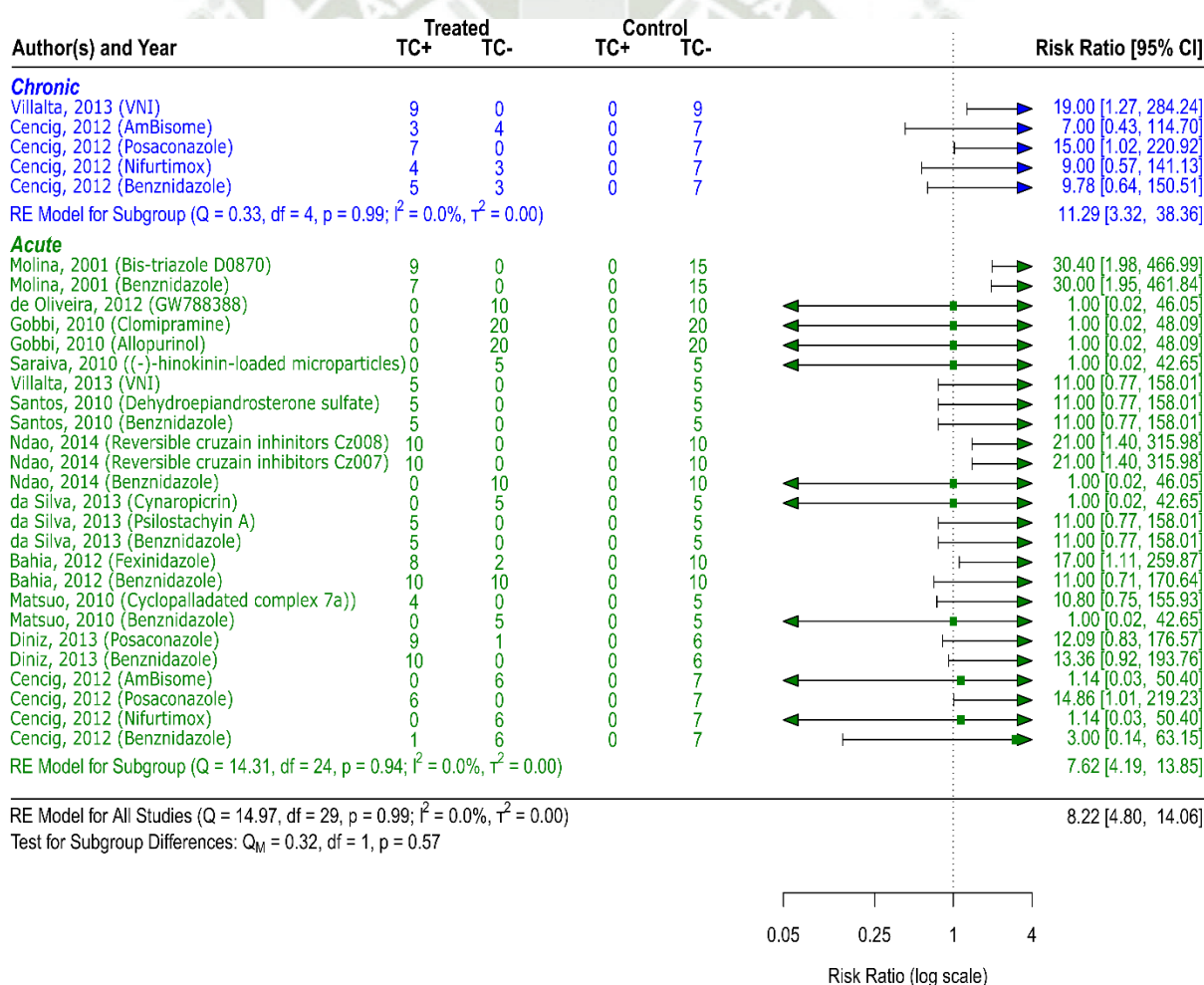


Fig. 4 Diagrama de bosque que compara la eficacia entre los grupos de tratamiento y control según la fase de EC. Las barras de error representan el IC del 95 %. Los cuadrados representan el RR estimado. La línea discontinua vertical representa la línea de ausencia de efecto. Fuente: Elaboración propia.

Estos resultados preclínicos consolidados, derivados de un número considerable de animales y caracterizados por una homogeneidad estadística excepcional, proporcionan evidencia sólida y coherente sobre la eficacia potencial de múltiples estrategias farmacológicas contra *Trypanosoma cruzi* en modelos animales. La magnitud del efecto, cuantificada por los altos valores de RR (7.62 para fase aguda global, 11.29 para VNI en fase crónica), es biológica y clínicamente muy relevante, sugiriendo un impacto terapéutico sustancial. La identificación de compuestos destacados como el bis-triazol D0870 para la fase aguda y el inhibidor de CYP51 VNI para la fase crónica señala candidatos particularmente prometedores para futuras investigaciones translacionales. La ausencia total de heterogeneidad ($I^2=0\%$) en ambos meta-análisis agrega un nivel significativo de confianza a estos hallazgos, indicando que los efectos beneficiosos son robustos y no atribuibles a variaciones aleatorias o diferencias metodológicas sustanciales entre los estudios incluidos. Si bien la extrapolación a humanos requiere ensayos clínicos rigurosos, estos datos preclínicos homogéneos y positivos constituyen un fundamento científico robustamente optimista para el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas contra ambas fases de la enfermedad de Chagas, una necesidad médica aún no cubierta de manera óptima, especialmente para la fase crónica.

4.3.2. Modelos animales experimentales - cepas

Los artículos científicos incluidos en este análisis fueron categorizados en subgrupos según el tipo de modelo animal utilizado para la inoculación de *T. cruzi*. Entre los estudios evaluados, solo uno empleó ratas de la cepa Wistar como modelo experimental. El resto de las investigaciones se basaron en diversas cepas de ratones, entre las que destacan Swiss, BALB/c, CD-1 y BALB/cJ (Fig. 5). Esta estratificación permitió comparar la eficacia del tratamiento en función de la susceptibilidad y respuesta inmunológica inherente a cada linaje genético. Los resultados revelaron variaciones significativas en la respuesta al tratamiento entre las distintas cepas. La cepa CD-1 demostró la mayor eficacia terapéutica, con un risk ratio (RR) de 11.41 (IC 95% [2.05, 63.36]), lo que sugiere una marcada reducción en la carga parasitaria o en la progresión de la infección en comparación con los grupos control. Además, los análisis de heterogeneidad para esta cepa mostraron valores mínimos ($Q (gl = 2) = 1.94$, $*p* = 0.38$; $I^2 = 0.0\%$; $T^2 = 0.0\%$), indicando una consistencia notable entre los estudios incluidos. Esto refuerza la fiabilidad de los hallazgos y sugiere que la cepa CD-1 podría ser un modelo particularmente adecuado para evaluar intervenciones terapéuticas contra la enfermedad de Chagas.

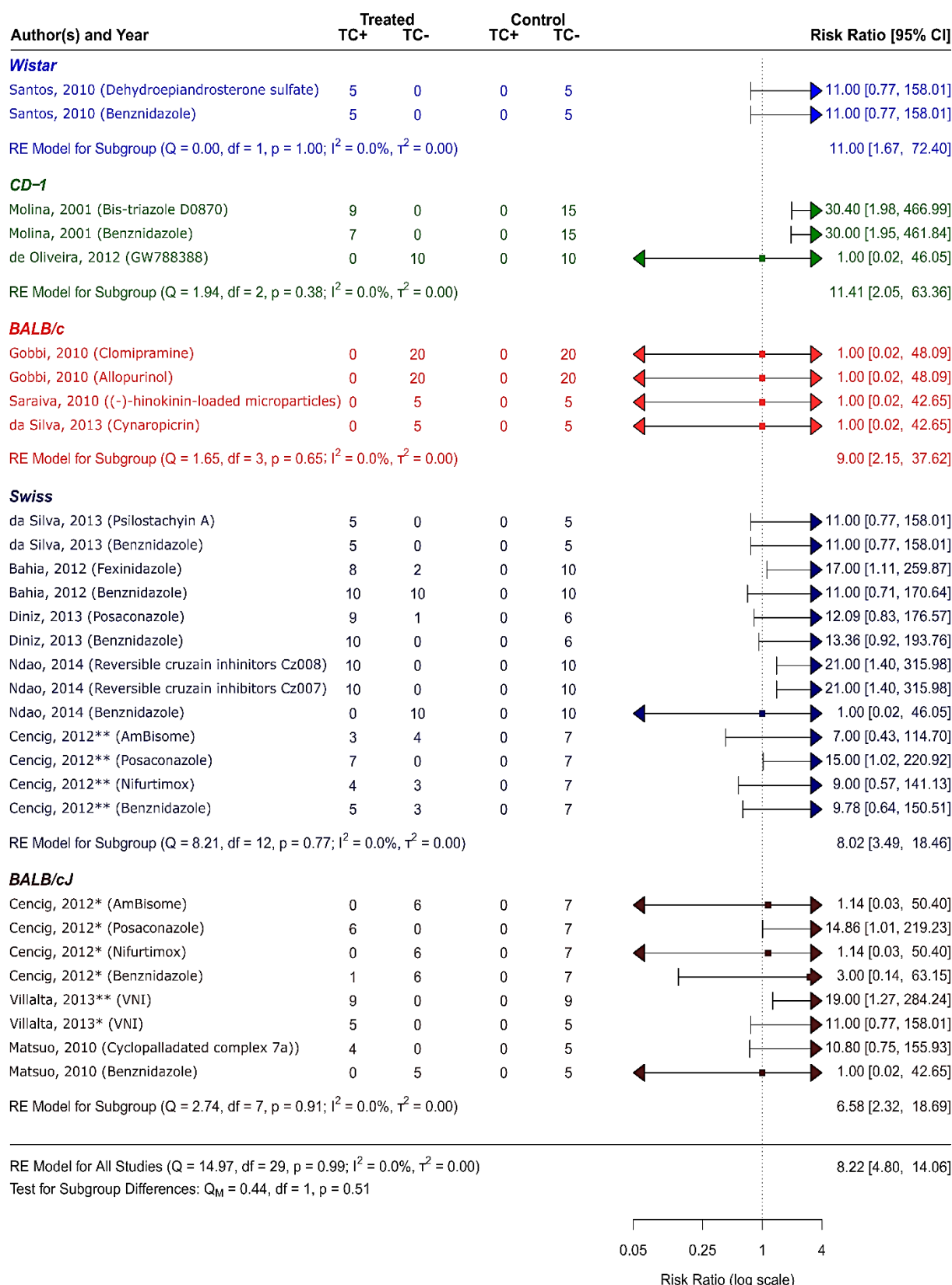


Fig. 5. Diagrama de bosque que compara la eficacia entre los grupos de tratamiento y control según la cepa animal. Significado de los símbolos: * Fase aguda, ** Fase crónica. Las barras de error representan el IC del 95 %. Los cuadrados representan el RR estimado. La línea discontinua vertical representa la línea de ausencia de efecto. Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, la cepa Swiss, que fue la más frecuentemente empleada en los ensayos, también exhibió una respuesta favorable al tratamiento, aunque con un RR ligeramente inferior (8.02, IC 95% [3.49, 18.46]). La baja heterogeneidad observada (Q (gl = 12) = 8.21, $*p* = 0.77$; $I^2 = 0.0\%$; $T^2 = 0.0\%$) respalda la robustez de estos resultados. Sin embargo, a pesar de su uso extendido, esta cepa no alcanzó el mismo nivel de eficacia que la CD-1, lo que podría deberse a diferencias en su perfil inmunológico o en la dinámica de la infección.

En contraste, la cepa BALB/cJ presentó la menor respuesta a las intervenciones, con un RR de 6.58 (IC 95% [2.32, 18.69]). Aunque este valor sigue indicando un efecto terapéutico positivo, su magnitud fue significativamente menor en comparación con las otras cepas evaluadas. Al igual que en los casos anteriores, los análisis de heterogeneidad no mostraron variabilidad significativa entre los estudios (Q (gl = 7) = 2.74, $*p* = 0.91$; $I^2 = 0.0\%$; $T^2 = 0.0\%$), lo que sugiere que estos hallazgos son consistentes y reproducibles.

Estos resultados subrayan la importancia de considerar el modelo animal en el diseño de estudios preclínicos sobre la enfermedad de Chagas. La variabilidad en la respuesta al tratamiento entre cepas podría atribuirse a diferencias en su capacidad para modular la respuesta inmune, la replicación parasitaria o la distribución tisular de *T. cruzi*. Futuras investigaciones deberían profundizar en los mecanismos subyacentes a estas disparidades, lo que permitiría optimizar la selección de modelos animales según los objetivos del estudio. Además, estos hallazgos resaltan la necesidad de estandarizar los protocolos experimentales para facilitar la comparación entre diferentes investigaciones y mejorar la traslación de los resultados a posibles aplicaciones clínicas. Este análisis evidencia que, aunque todas las cepas evaluadas respondieron al tratamiento, la magnitud del efecto varió considerablemente. La cepa CD-1 emergió como el modelo más prometedor, mientras que la BALB/cJ mostró una eficacia más limitada. Estos hallazgos no solo enriquecen nuestro entendimiento de la interacción huésped-parásito, sino que también proporcionan valiosa información para guiar futuros estudios preclínicos en el campo de la tripanosomiasis americana.

4.3.3. Modelos animales experimentales - sexo

Los resultados obtenidos al categorizar los estudios científicos según el sexo de los modelos animales revelan diferencias significativas en la susceptibilidad a los enfoques terapéuticos evaluados para la enfermedad de Chagas (Fig. 6). En el caso de los estudios que emplearon

animales experimentales de sexo femenino (7 estudios en total), se observó un riesgo relativo (RR) de 9,36, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) entre 4,83 y 18,12. Este resultado sugiere una mayor eficacia terapéutica o susceptibilidad a la intervención en comparación con los grupos control. Es destacable que estos estudios presentaron una heterogeneidad mínima o nula, evidenciada por los valores de Q ($df = 18$) = 7,91 ($p = 0,98$), junto con índices de $I^2 = 0,0\%$ y $T^2 = 0,0\%$, lo que indica una consistencia notable entre los hallazgos reportados.

Por otro lado, los estudios que utilizaron modelos animales de sexo masculino (6 estudios) mostraron un $RR = 6,38$, con un IC 95% [2,54, 16,04], lo que sigue siendo clínicamente relevante, aunque inferior en magnitud al observado en las hembras. Al igual que en el grupo femenino, los análisis de heterogeneidad no detectaron variabilidad significativa entre estudios (Q ($df = 10$) = 6,62 ($p = 0,76$); $I^2 = 0,0\%$; $T^2 = 0,0\%$), lo que refuerza la solidez de las estimaciones obtenidas.

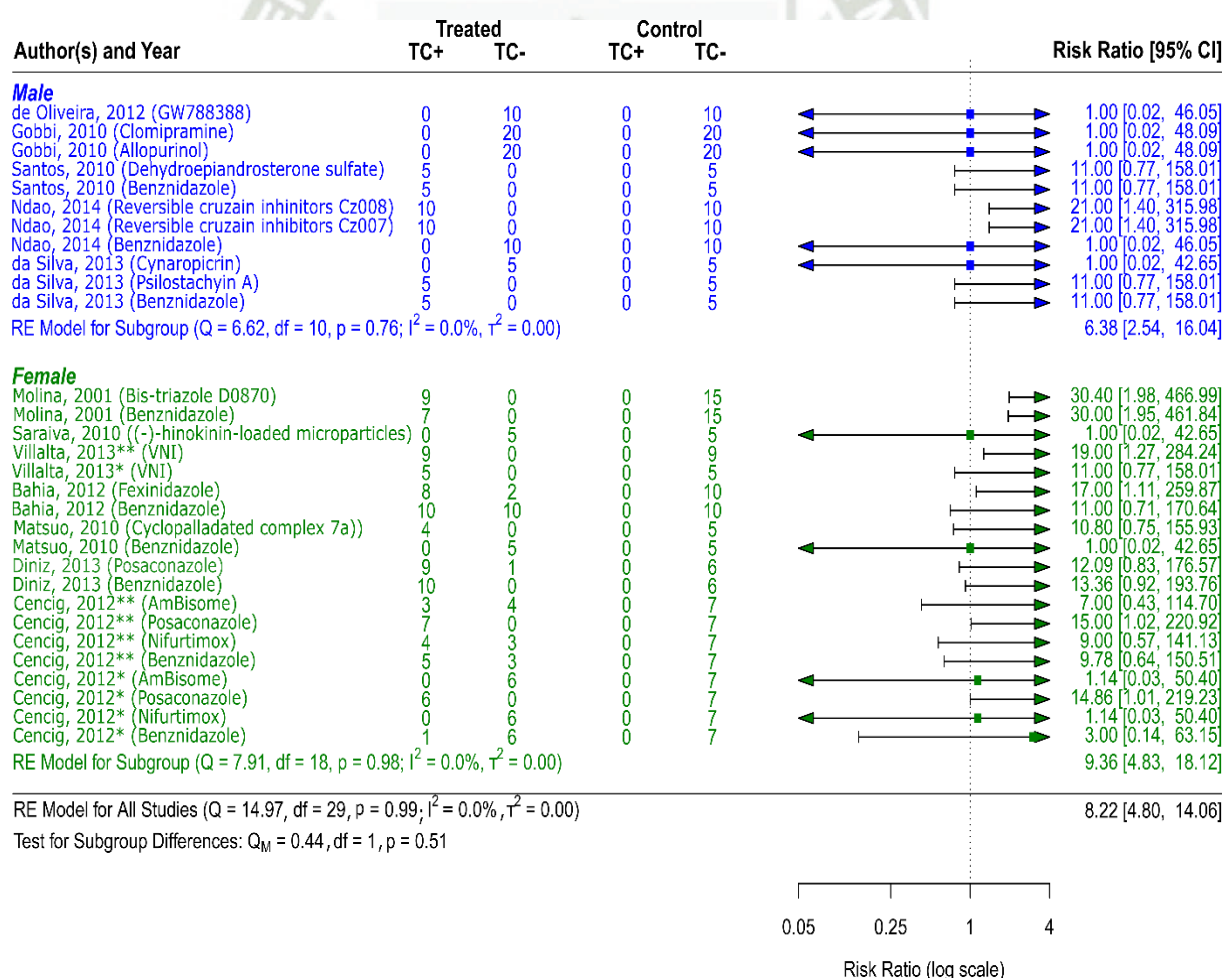


Fig. 6 Diagrama de bosque que compara la eficacia entre los grupos de tratamiento y control según el sexo de los modelos animales. Significado de los símbolos: * Fase aguda, ** Fase

crónica. Las barras de error representan el IC del 95 %. Los cuadrados representan el RR estimado. La línea discontinua vertical representa la línea de ausencia de efecto. Fuente:

Elaboración propia.

La diferencia en los valores de RR entre ambos sexos sugiere que los animales femeninos podrían presentar una mayor susceptibilidad o respuesta a las terapias evaluadas en el contexto de la EC. Esta divergencia podría atribuirse a factores fisiológicos intrínsecos, como las diferencias en la respuesta inmunológica (p. ej., modulación hormonal de la inflamación o la respuesta a patógenos), variaciones en la distribución o metabolismo de los fármacos, o diferencias en la progresión de la enfermedad entre sexos. Sin embargo, la ausencia de heterogeneidad en ambos grupos indica que los diseños experimentales fueron consistentes dentro de cada categoría, lo que minimiza sesgos derivados de la variabilidad metodológica.

A pesar de la claridad de los resultados, es importante considerar que estos hallazgos provienen de modelos animales, por lo que su extrapolación a humanos requiere precaución. Futuras investigaciones deberían explorar los mecanismos subyacentes a estas diferencias sexuales, así como evaluar si patrones similares se replican en cohortes clínicas. Además, la homogeneidad observada podría reflejar protocolos estandarizados, pero también plantea la necesidad de incorporar mayor diversidad experimental para capturar posibles factores moduladores no considerados.

Estos resultados destacan la importancia de incluir el sexo como variable crítica en el diseño de estudios preclínicos, no solo para mejorar la validez traslacional, sino también para identificar terapias personalizadas que consideren dimorfismos sexuales en enfermedades parasitarias como la EC. La evidencia presentada respalda la necesidad de enfoques diferenciados en el desarrollo farmacológico, lo que podría optimizar la eficacia terapéutica en función del sexo del paciente.

4.3.4. Otras investigaciones sobre tratamientos de la enfermedad de Chagas

En el análisis final de las publicaciones científicas revisadas, se identificó un artículo que investigaba el uso de vacunas de ADN como estrategia de inmunoterapia en modelos murinos (50). La inmunoterapia representa un enfoque terapéutico innovador que busca potenciar la respuesta inmunológica del organismo frente a enfermedades, a diferencia de las terapias

convencionales, que se centran en el uso de fármacos para abordar directamente los síntomas o las causas subyacentes de una patología (51). Este estudio, aunque relevante en el contexto de las terapias avanzadas, fue excluido del metaanálisis debido a la disparidad en sus objetivos biológicos en comparación con los demás trabajos evaluados.

La exclusión se fundamenta en la dificultad de comparar directamente la eficacia y seguridad de esta intervención con las demás terapias analizadas. Las vacunas de ADN operan bajo un mecanismo distinto al de los tratamientos farmacológicos tradicionales, ya que introducen material genético codificante de antígenos para estimular una respuesta inmune específica y prolongada. Este enfoque, aunque prometedor en el campo de la inmunoterapia, presenta variables metodológicas y resultados que no son directamente equiparables con los de otras modalidades terapéuticas, lo que impediría una evaluación homogénea dentro del marco del metaanálisis. Además, la naturaleza única de este estudio, al ser el único identificado que emplea esta tecnología en el contexto de la investigación revisada, limita la posibilidad de generalizar sus hallazgos o integrarlos en una evaluación estadística robusta. La inclusión de un solo estudio con características tan particulares podría sesgar los resultados globales o introducir heterogeneidad significativa, comprometiendo la validez de las conclusiones. Por tanto, se consideró metodológicamente apropiado excluirlo para mantener la coherencia y comparabilidad de los datos analizados.

No obstante, es importante destacar que esta decisión no menoscaba el valor potencial de la inmunoterapia con vacunas de ADN, sino que refleja las limitaciones inherentes a los metaanálisis cuando existen discrepancias sustanciales en los diseños experimentales o los mecanismos de acción de las intervenciones evaluadas. Futuras investigaciones que exploren esta línea terapéutica en mayor profundidad podrían justificar un análisis específico o incluso la realización de metaanálisis especializados que permitan elucidar su perfil de eficacia y seguridad de manera más precisa.

5. DISCUSIÓN

5.1. Hallazgos principales

El análisis de la literatura científica sobre la enfermedad de Chagas revela un período de actividad investigativa focalizado predominantemente entre los años 2010 y 2014 para la mayoría de los estudios incluidos en el metaanálisis. Sin embargo, el progreso sustancial en el desarrollo de nuevas terapias contra esta parasitosis ha sido marcadamente lento, situación que deriva de una constelación de desafíos profundamente interconectados que operan a múltiples niveles. En el ámbito científico fundamental, la intrincada biología del agente etiológico, *Trypanosoma cruzi*, constituye una barrera formidable. Su notable diversidad genética y sus sofisticados mecanismos de evasión del sistema inmunitario del huésped han obstaculizado de manera persistente la identificación de dianas terapéuticas efectivas y universalmente aplicables (52–54). Esta complejidad biológica inherente dificulta no solo el descubrimiento inicial de compuestos prometedores, sino también la predicción de su eficacia frente a las diversas cepas circulantes.

Paralelamente, el panorama de la investigación aplicada y traslacional se ve severamente limitado por una escasez crónica de financiamiento específicamente destinado a la enfermedad de Chagas (55,56). Esta restricción económica impacta directamente la capacidad para llevar a cabo ensayos clínicos de gran escala, esenciales para demostrar la seguridad y eficacia de nuevas entidades químicas en poblaciones diversas, y limita el acceso a recursos tecnológicos avanzados y personal especializado. Esta precariedad financiera perpetúa un ciclo de retraso en la innovación terapéutica. Esta situación se ve agravada significativamente por la falta de incentivos comerciales para la industria farmacéutica, motivada por la percepción de baja rentabilidad asociada al desarrollo de tratamientos para enfermedades que afectan predominantemente a poblaciones en regiones de bajos ingresos (57,58). La lógica económica del mercado, centrada en el retorno de la inversión, choca así frontalmente con las necesidades de salud pública en contextos de pobreza y marginación.

Un factor adicional de creciente preocupación es la emergencia y diseminación de cepas de *T. cruzi* con perfiles de resistencia a los tratamientos actualmente disponibles, el benznidazol y el nifurtimox (54,59,60). Este fenómeno subraya con urgencia la necesidad crítica de contar con nuevas clases terapéuticas. Sin embargo, el desarrollo de estas alternativas se enfrenta a

obstáculos regulatorios específicos para las enfermedades desatendidas. Los marcos normativos, a menudo diseñados para fármacos de alto volumen y enfermedades prevalentes en países de altos ingresos, pueden no ser completamente adecuados o flexibles para facilitar el desarrollo de tratamientos para la enfermedad de Chagas, lo que contribuye a prolongar los ya extensos plazos de desarrollo clínico (60,61).

Frente a estos desafíos económicos y logísticos, se observa una tendencia discernible en la estrategia de descubrimiento de fármacos: un desplazamiento hacia enfoques computacionales, particularmente modelos *in silico* (62). Estos métodos representan estrategias prometedoras y eficientes en costos para la identificación inicial de dianas biológicas y la selección virtual de compuestos candidatos, permitiendo cribados masivos que serían prohibitivos experimentalmente. No obstante, la traducción de estos éxitos computacionales en tratamientos prácticos y accesibles para pacientes con enfermedad de Chagas continúa enfrentando dificultades considerables (63). El abismo que separa las predicciones *in silico* de la eficacia clínica *in vivo* sigue siendo amplio, requiriendo aún inversiones significativas en validación experimental preclínica y ensayos clínicos, etapas donde persisten las barreras de financiamiento y capacidad.

La insuficiencia crónica de financiamiento dedicado específicamente a la investigación y desarrollo terapéutico para la enfermedad de Chagas se erige como un obstáculo estructural determinante, profundizando y perpetuando el panorama adverso previamente descrito (7,56). Esta precariedad económica no opera de manera aislada, sino que actúa como un factor multiplicador de las demás barreras, configurando un entorno de investigación asfixiante. La limitación de recursos financieros compromete severamente la capacidad de los equipos científicos para diseñar y ejecutar ensayos clínicos con el rigor metodológico y la potencia estadística necesarios para generar evidencia concluyente sobre la seguridad y eficacia de nuevas entidades farmacológicas. Esta carencia se extiende más allá de los costos directos de los ensayos, afectando la adquisición de tecnologías analíticas avanzadas (como plataformas de genómica o proteómica aplicadas a la caracterización de cepas), la contratación de personal especializado y el mantenimiento de biobancos y modelos animales relevantes, elementos esenciales para un descubrimiento y validación preclínica sólidos (64).

Este déficit de inversión pública y filantrópica se ve agravado por la escasa atracción que la enfermedad ejerce sobre la inversión privada de la industria farmacéutica global, creando un

vacío financiero crítico (57,58). La lógica de mercado, centrada en la rentabilidad, percibe el desarrollo de fármacos para enfermedades que afectan predominantemente a poblaciones de bajos recursos en regiones endémicas (principalmente América Latina) como una inversión de alto riesgo y bajo retorno. Esta percepción, aunque cuestionable desde una perspectiva de salud global y equidad, resulta en una desatención estratégica por parte de grandes compañías farmacéuticas, que destinan sus recursos a áreas terapéuticas con mercados solventes. Este "fallo de mercado" sistémico refuerza la dependencia de la investigación sobre enfermedad de Chagas de fondos públicos fluctuantes y de iniciativas colaborativas sin fines de lucro, cuya escala sigue siendo insuficiente para cubrir las necesidades integrales de la línea base de desarrollo (65).

Paralelamente, la emergencia documentada de cepas de *Trypanosoma cruzi* con resistencia fenotípica y genotípica a las terapias estándar (benznidazol y nifurtimox) añade una capa de urgencia epidemiológica a esta crisis de innovación (60,61). La resistencia no solo amenaza la ya limitada eficacia de las opciones terapéuticas actuales, sino que también subraya la necesidad imperativa de contar con nuevos agentes que operen a través de mecanismos de acción alternativos. Sin embargo, incluso cuando se logran avances preclínicos prometedores, el camino hacia la aprobación clínica se encuentra plagado de barreras regulatorias específicas para las enfermedades desatendidas. Los marcos normativos, diseñados a menudo para contextos de enfermedades prevalentes en países de altos ingresos, pueden carecer de la flexibilidad y los caminos adaptativos necesarios para acelerar el desarrollo de tratamientos para la enfermedad de Chagas. Requisitos de ensayos clínicos complejos y costosos, la necesidad de estudios en múltiples fases y la incertidumbre en los criterios de evaluación de eficacia para fases crónicas prolongan los tiempos y aumentan los costos de desarrollo de manera prohibitiva en este contexto de recursos limitados (59–61).

La distribución geográfica de los estudios incluidos en el metaanálisis evidencia una marcada concentración, con Brasil responsable de aproximadamente tres cuartas partes de la producción científica analizada. Este liderazgo no es fortuito, sino que refleja una convergencia de factores estructurales: Brasil se encuentra entre los países más afectados por la carga epidemiológica de la enfermedad de Chagas, posee una infraestructura de investigación consolidada en enfermedades tropicales (incluyendo redes de vigilancia epidemiológica robustas), y cuenta con instituciones académicas de alto nivel y centros de excelencia especializados en salud tropical que actúan como polos de generación de conocimiento (66–68). La disponibilidad relativa de

recursos financieros estatales y de agencias de fomento nacionales, aunque aún insuficiente en el contexto global de las enfermedades desatendidas, proporciona un sustrato mínimo que permite sostener programas de investigación activos en este país.

Sin embargo, esta capacidad contrasta dramáticamente con la realidad de otros países latinoamericanos endémicos, donde la enfermedad de Chagas representa una amenaza sanitaria igual o incluso mayor, pero donde la infraestructura científica y los sistemas de salud enfrentan obstáculos estructurales profundos (69). La precariedad crónica de financiamiento sostenible, la escasez de personal investigador especializado, las limitaciones en equipamiento avanzado y, en muchos casos, la inestabilidad política y social, configuran un ecosistema de investigación frágil que dificulta enormemente la generación de evidencia local relevante y la participación equitativa en la agenda global de desarrollo terapéutico. Esta asimetría no solo limita la comprensión de las particularidades regionales de la enfermedad (como la distribución de linajes de *T. cruzi* o patrones de respuesta terapéutica), sino que también perpetúa inequidades en el acceso al conocimiento y a futuras innovaciones (2).

La contribución de países no endémicos, particularmente de Norteamérica (Estados Unidos y Canadá) y Europa (representada en el análisis por un único estudio francés), aparece como marginal en este grupo específico (70–72). La participación de estas naciones suele depender de iniciativas puntuales dentro de programas de salud global, del interés de grupos académicos específicos o de financiamiento competitivo sujeto a prioridades fluctuantes. La baja percepción de urgencia, derivada de la incidencia históricamente menor dentro de sus propias fronteras, ha sido un factor determinante en la falta de inversión sostenida y estratégica. Esta perspectiva es miope frente a la realidad contemporánea: los flujos migratorios globales y la movilidad humana han transformado la enfermedad de Chagas en un desafío transnacional (73). Países no endémicos enfrentan ya casos autóctonos por transmisión vertical o vectorial local (en áreas con triatominos competentes) y una carga significativa de enfermedad crónica en poblaciones migrantes, subrayando que la enfermedad de Chagas es un problema de salud global que trasciende las fronteras tradicionales de la endemidad.

La revisión sistemática y metaanálisis de estudios preclínicos sobre el tratamiento de la enfermedad de Chagas revela una contradicción fundamental que obstaculiza el avance terapéutico: mientras se identifican intervenciones con eficacia prometedora en modelos animales, la validez de estas conclusiones se ve severamente comprometida por deficiencias

metodológicas endémicas. La evaluación mediante la herramienta SYRCLE evidenció un alto riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios analizados, con problemas críticos en dominios esenciales como la aleatorización inadecuada, la ausencia de enmascaramiento durante la intervención y evaluación de resultados, y el reporte incompleto de parámetros experimentales (74,75). Estas fallas introducen sesgos de selección, desempeño y detección que distorsionan los hallazgos, generando una base de evidencia precaria que socava la reproducibilidad y, consecuentemente, la traslacionalidad a contextos clínicos humanos.

Paradójicamente, la evaluación GRADE asignó un grado de certeza moderado a varios tratamientos analizados, sugiriendo señales biológicas genuinas de actividad antiparasitaria o modulación inmunológica (76). Este contraste subraya que el potencial terapéutico podría estar presente, pero permanece oscurecido por prácticas experimentales laxas. Un reducido grupo de estudios destacó por alcanzar certidumbre alta, demostrando eficacia consistente mediante protocolos rigurosos que incluyeron aleatorización estricta, enmascaramiento integral y análisis estadístico robusto (77). Estos casos ejemplifican cómo el rigor metodológico no solo valida resultados, sino que minimiza el riesgo de trasladar falsos positivos a fases clínicas, optimizando el uso de recursos escasos.

La prevalencia de estos sesgos amplifica los desafíos estructurales previamente analizados: la escasez crónica de financiamiento se agrava cuando recursos limitados se invierten en seguir candidatos terapéuticos identificados mediante estudios defectuosos; la complejidad biológica de *T. cruzi* se ve exacerbada por modelos animales que no replican adecuadamente la fisiopatología humana; y las asimetrías regionales en capacidad investigativa dificultan la implementación universal de estándares de calidad. Esta situación perpetúa un ciclo de desconfianza entre agencias financiadoras, industria farmacéutica y comunidad científica, retrasando el desarrollo de terapias urgentemente necesarias frente al avance de cepas resistentes (74).

Superar este impasse exige una transformación profunda en la cultura de investigación preclínica: la adopción obligatoria de guías ARRIVE 2.0 para reporte transparente, la implementación sistemática de controles de sesgo (aleatorización, blinding, cálculo de poder estadístico), y el desarrollo de modelos murinos más fisiopatológicamente relevantes que capturen la cronicidad y diversidad genética de la infección humana. Más aún, se requiere validación colaborativa internacional de hallazgos mediante consorcios que prueben

intervenciones en múltiples centros, con diversas cepas de *T. cruzi* y estandarización de protocolos (78). Solo así la investigación preclínica podrá servir como puente confiable entre el descubrimiento básico y los ensayos clínicos, acelerando la llegada de terapias seguras y eficaces para una población global que sigue esperando respuestas frente a esta enfermedad desatendida.

El panorama terapéutico para la enfermedad de Chagas presenta una dicotomía crítica entre hallazgos preclínicos alentadores y resultados clínicos decepcionantes. Compuestos como el bis-triazol DO870 (para fase aguda) y el inhibidor de esterol 14 α -desmetilasa VNI (para fase crónica) han mostrado eficacia significativa en modelos animales, pero su transición a la práctica clínica permanece estancada por la ausencia total de ensayos clínicos publicados que evalúen su seguridad y eficacia en humanos (49,79). Esta brecha traslacional refleja las barreras sistémicas previamente analizadas: financiamiento insuficiente, desinterés farmacéutico y rigideces regulatorias para enfermedades desatendidas. La situación contrasta con el escaso número de candidatos que alcanzaron evaluación clínica: solo posaconazol y fexinidazol de todos los tratamientos analizados en el metaanálisis progresaron a esta etapa, con resultados clínicos problemáticos (39,41).

El posaconazol demostró ser tripanostático durante la administración, pero fracasó en lograr cura parasitológica sostenida en portadores asintomáticos de *T. cruzi*, siendo superado significativamente por el benznidazol en tasas de conversión molecular (PCR negativa) mantenidas a un año (80). Además, su perfil de seguridad resultó inaceptable, con un 32% de discontinuaciones por eventos adversos graves, principalmente hepatotoxicidad y alteraciones cutáneas (81). El fexinidazol, por su parte, mostró un perfil de seguridad clínicamente aceptable en estudios iniciales, pero su eficacia antiparasitaria fue insuficiente para justificar su desarrollo continuo como monoterapia, llevando a la discontinuación de su investigación para la enfermedad de Chagas (82). Estos fracasos clínicos representan más que contratiempos científicos: constituyen un desperdicio crítico de recursos limitados y erosionan la confianza en el pipeline de desarrollo terapéutico.

Estos resultados negativos exponen las limitaciones fundamentales de los modelos preclínicos actuales, que frecuentemente no logran replicar la complejidad de la infección crónica humana ni predecir adecuadamente la toxicidad en tejidos humanos. Revelan también la capacidad de *T. cruzi* para desarrollar mecanismos de persistencia y resistencia que no son capturados en

estudios con animales de laboratorio (83). Ante este escenario, se vuelve imperativo un doble enfoque estratégico: primero, la exploración de nuevas vías terapéuticas como terapias combinadas (ej. benznidazol con inhibidores de cisteína proteasas), inmunomoduladores o fármacos dirigidos a reservorios tisulares; segundo, la implementación de diseños clínicos más robustos que incluyan biomarcadores sensibles de cura parasitológica (anticuerpos parasitarios específicos, marcadores de daño miocárdico), seguimientos prolongados (>24 meses) para detectar recaídas tardías, y enfoques adaptativos que permitan ajustar protocolos basados en datos intermedios (84). La lección fundamental es clara: superar el ciclo de "esperanzas preclínicas y fracasos clínicos" requiere no solo innovación molecular, sino una transformación integral en el paradigma de desarrollo de fármacos para enfermedades desatendidas. Esto exige modelos animales más fisiológicamente relevantes, colaboración internacional estandarizada y compromisos políticos sostenidos que prioricen la equidad en salud global sobre los intereses comerciales inmediatos. Solo así podrán traducirse los avances científicos en soluciones tangibles para los millones de pacientes que continúan esperando terapias efectivas contra esta enfermedad olvidada.

Los tratamientos convencionales para la enfermedad de Chagas, benznidazol y nifurtimox, muestran mayor eficacia en la fase aguda al reducir la parasitemia mediante mecanismos bioquímicos complejos. Actúan como profármacos activados por nitroreductasas parasitarias (TcNTR), que transforman sus grupos nitro en metabolitos citotóxicos. Estos intermediarios reactivos forman aductos con el ADN, proteínas y lípidos del parásito, bloqueando su replicación y propagación (85). Adicionalmente, generan estrés oxidativo mediante ciclaje redox que produce radicales superóxido y peroxinitrito, dañando componentes celulares esenciales de *T. cruzi* (86,87). Sin embargo, esta eficacia se reduce drásticamente en la fase crónica, donde solo se observa actividad limitada. Esta disparidad terapéutica se atribuye a múltiples factores: la persistencia de formas parasitarias metabólicamente quiescentes en reservorios tisulares (miocardio, músculo liso), la barrera farmacocinética que limita el acceso a estos santuarios, la inmunosupresión asociada a la cronicidad y el daño orgánico irreversible acumulado (88,89).

Frente a estas limitaciones, compuestos como el inhibidor de CYP51 VNI emergen como alternativas promisorias para la fase crónica. Al bloquear la síntesis de esteroides esenciales para la membrana celular del parásito, VNI compromete su integridad estructural y viabilidad (90,91). Preclínicamente, demuestra un perfil dual: actividad tripanocida contra cepas

resistentes a nitroderivados y efectos moduladores sobre la respuesta inflamatoria, reduciendo la fibrosis cardíaca y la inflamación tisular en modelos crónicos (45). Esta acción pleiotrópica sugiere potencial no solo para erradicar el parásito, sino también para mitigar el daño orgánico progresivo característico de la enfermedad de Chagas crónica. Adicionalmente, presenta ventajas farmacocinéticas preliminares (semivida prolongada, distribución tisular mejorada) y menor toxicidad hematológica comparado con los tratamientos actuales (79,92,93). No obstante, la transición de estos hallazgos a aplicaciones clínicas enfrenta obstáculos críticos: la heterogeneidad de los reservorios tisulares requiere compuestos con penetración optimizada en tejidos diana; la variabilidad genética de *T. cruzi* exige espectro de acción amplio contra diversos DTUs (unidades discretas de tipificación); y los mecanismos de persistencia parasitaria demandan estrategias que combinen agentes con mecanismos complementarios (ej. inhibidores de cisteína proteasas con moduladores inmunológicos). Superar estos desafíos exige avanzar más allá del paradigma monoterapéutico hacia enfoques integrados que ataquen simultáneamente la viabilidad parasitaria, la respuesta inflamatoria desregulada y la disfunción orgánica subyacente (94).

La intrínseca heterogeneidad genética de *Trypanosoma cruzi*, manifestada en sus DTUs, constituye un eje crítico que influye en la patogénesis, la progresión clínica y la eficacia terapéutica de la enfermedad de Chagas. Cada DTU exhibe variaciones genómicas significativas que modulan su virulencia, capacidad de evasión inmunológica, perfil de resistencia a fármacos y tropismo tisular, impactando directamente la respuesta al tratamiento en huéspedes humanos (95,96). Esta complejidad biológica, sin embargo, ha sido insuficientemente representada en los modelos preclínicos convencionales. El metaanálisis evidenció un predominio de dos cepas de laboratorio: la cepa Y (DTU TcII), seleccionada por su alta parasitemia y virulencia para modelar la fase aguda, y la cepa Tulahuen (DTU TcVI), empleada por su capacidad de establecer infecciones crónicas estables en ratones (97). Esta estandarización metodológica, aunque operativamente útil, introduce un sesgo de simplificación que limita la traslacionalidad de los hallazgos.

La subrepresentación de DTUs clínicamente relevantes, como TcI (predominante en América Central) o TcV (Cono Sur), en los estudios preclínicos genera brechas críticas. Primero, limita la extrapolación de resultados a contextos epidemiológicos reales donde estas cepas exhiben mecanismos de resistencia intrínseca (ej. variantes en nitroreductasas que reducen la activación de benznidazol) o perfiles de persistencia tisular diferenciales (98). Segundo, ignora las

interacciones parásito-huésped específicas de cada DTU, donde polimorfismos genéticos humanos (en genes como HLA o TNF- α) modulan la respuesta inmunológica y la eficacia de fármacos dependientes de esta inmunidad para su acción tripanocida (10). Tercero, enmascara el fenómeno de coinfecciones por múltiples DTUs documentado en áreas endémicas, así como el riesgo de selección postratamiento de cepas resistentes (99). Esta desconexión entre modelos experimentales y diversidad parasitaria real contribuye a explicar fracasos clínicos como los observados con posaconazol, cuya eficacia variable podría relacionarse con la composición de DTUs no evaluada preclínicamente.

La elección del modelo animal en la investigación preclínica de la enfermedad de Chagas implica un equilibrio crítico entre relevancia fisiológica, viabilidad práctica y validez traslacional. Los modelos caninos emergen como sistemas de alto valor biológico dado su papel como reservorios naturales de *T. cruzi* y su capacidad para replicar manifestaciones cardíacas y digestivas de la fase crónica humana, incluyendo miocardiopatía dilatada y megasíndromes (100). Esta fidelidad fisiopatológica los convierte en plataformas ideales para evaluar la eficacia de fármacos contra formas tisulares persistentes y daño orgánico irreversible. Sin embargo, su implementación rutinaria enfrenta barreras insalvables: los elevados costos de mantenimiento, su prolongada esperanza de vida (que extiende los estudios a años) y los desafíos éticos asociados a su uso limitan drásticamente su escalabilidad (101,102).

Los modelos en primates no humanos ofrecen una proximidad filogenética única que podría mejorar la predictividad de resultados clínicos, particularmente en inmunología y farmacocinética (103). No obstante, su utilidad se ve restringida por limitaciones aún más severas: altísimos costos operativos, ausencia de protocolos estandarizados de infección y evaluación, y crecientes cuestionamientos éticos sobre su uso en investigación biomédica (104). Estas barreras han confinado su empleo a estudios puntuales de mecanismos patogénicos, sin presencia en el pipeline de desarrollo terapéutico analizado.

Frente a estas alternativas, los modelos murinos mantienen su predominancia absoluta en la investigación preclínica de enfermedad de Chagas, como lo evidencia su uso exclusivo en los estudios del metaanálisis (105). Sus ventajas logísticas son indiscutibles: bajo costo, corto ciclo vital, facilidad de manipulación genética y disponibilidad de herramientas inmunológicas y moleculares para monitorizar la infección (106). Además, permiten replicar aspectos clave de la patogénesis humana, como la parasitemia aguda, la persistencia tisular crónica y ciertas

manifestaciones inflamatorias. Sin embargo, esta hegemonía experimental enmascara limitaciones fisiológicas profundas: las diferencias metabólicas, inmunológicas y anatómicas entre roedores y humanos reducen la capacidad predictiva de estos modelos, especialmente para la fase crónica sintomática y la evaluación de toxicidad orgánica específica (107).

5.2. Limitaciones y fortalezas

Este meta-análisis, al sintetizar la evidencia preclínica sobre nuevas terapias para la enfermedad de Chagas crónica, revela contribuciones metodológicas significativas, pero también limitaciones intrínsecas que condicionan la interpretación y aplicabilidad de sus hallazgos. La escasez de estudios primarios disponibles constituye una restricción fundamental, como se ha documentado en revisiones sistemáticas con conjuntos de datos reducidos (105). Esta limitación cuantitativa, inherente a campos de investigación emergentes o desatendidos, impide la inclusión exhaustiva de la evidencia existente y reduce el poder estadístico para detectar efectos moderados, requiriendo cautela al extrapolar conclusiones (106). La necesidad de ampliar la base de evidencia mediante investigación preclínica adicional es, por tanto, imperativa para superar esta barrera.

Un segundo aspecto crítico radica en la dependencia de la parasitemia periférica como principal indicador de eficacia terapéutica. Si bien este biomarcador ofrece ventajas operativas para la estandarización entre estudios preclínicos (108), su idoneidad para evaluar la enfermedad de Chagas crónica es cuestionable desde una perspectiva fisiopatológica. La fase crónica se caracteriza por una parasitemia baja o intermitente y una disociación entre la carga parasitaria circulante y la persistencia del parásito en reservorios tisulares (109). Esta desconexión limita la capacidad del indicador para reflejar el daño orgánico progresivo, especialmente cardíaco y digestivo, que define el pronóstico clínico. La identificación mediante la herramienta SYRCLE de inconsistencias en la reportación de puntos finales tisulares agrava esta limitación. Compuestos como el VNI, pese a mostrar actividad tripanocida e inmunomoduladora *in vitro* y en sangre periférica (45), carecen de evaluación estandarizada de su impacto en nichos extravasculares, dejando su eficacia tisular real como una incógnita traslacional clave.

La heterogeneidad metodológica y el alto riesgo de sesgo identificado en los estudios incluidos representan una tercera limitación estructural. La variabilidad en diseños experimentales (cepas parasitarias, modelos animales, esquemas posológicos), las inconsistencias en la reportación de

datos y la falta de protocolos estandarizados, comunes en la investigación preclínica, introducen sesgos que comprometen la certeza global de la evidencia (110). Estas divergencias, sumadas a las diferencias fisiopatológicas entre modelos animales y humanos, restringen la generalización de los hallazgos y subrayan los desafíos en la extrapolación de resultados a contextos clínicos (111).

Pese a estas limitaciones, el estudio aporta un marco analítico robusto para la síntesis de evidencia preclínica. La aplicación de métodos estadísticos avanzados mediante el paquete metafor permitió un análisis cuantitativo riguroso, controlando la heterogeneidad inter-estudio y estimando efectos terapéuticos con mayor precisión. Este enfoque facilita la identificación de patrones de eficacia y tendencias que pueden orientar decisiones estratégicas en el desarrollo farmacológico y el diseño de ensayos clínicos futuros. Al consolidar la evidencia fragmentada en un contexto metodológico estandarizado, este trabajo establece una plataforma de referencia para priorizar compuestos promisorios.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS

La identificación de compuestos candidatos y dianas terapéuticas novedosas para la enfermedad de Chagas sigue siendo un imperativo científico. Como se evidencia en esta revisión sistemática, este proceso requiere una investigación exhaustiva que abarque enfoques modernos de descubrimiento de fármacos, incluyendo cribados de alto rendimiento, diseño racional basado en estructuras diana, y la reevaluación de reposicionamiento de fármacos existentes (112,113). El camino preclínico, fundamentalmente validado a través de modelos celulares y animales como los analizados en este metaanálisis, constituye la piedra angular para demostrar la eficacia parasitológica y la seguridad inicial de cualquier candidato terapéutico (114). Solo aquellos compuestos que demuestren un perfil prometedor en estos sistemas preclínicos rigurosos y estandarizados podrán aspirar a avanzar hacia la evaluación en seres humanos mediante ensayos clínicos. Sin embargo, como señalan múltiples fuentes, la transición desde los prometedores resultados preclínicos hasta los ensayos clínicos representa una de las barreras más críticas y frecuentemente insuperables en el desarrollo de fármacos para enfermedades tropicales desatendidas como la enfermedad de Chagas (115).

Esta brecha traslacional obedece a una compleja interacción de factores. En primer lugar, el salto a los ensayos clínicos es un proceso extraordinariamente costoso y logísticamente complejo, que demanda una planificación meticulosa y recursos financieros sustanciales, muy superiores a los requeridos en la fase preclínica (116). La realización de estudios clínicos, especialmente las fases II y III necesarias para demostrar eficacia y seguridad en poblaciones relevantes, se ve frecuentemente obstaculizada por una escasez crónica de financiación. Esta carencia se deriva de la falta de inversión por parte de la industria farmacéutica, motivada por la percepción de un retorno económico limitado para tratamientos destinados a poblaciones mayoritariamente empobrecidas, y de las limitaciones presupuestarias de los organismos públicos de financiación de la investigación (117). En segundo lugar, los requisitos regulatorios son un desafío formidable. Antes de iniciar cualquier ensayo clínico, es imperativo resolver exhaustivamente los problemas de seguridad farmacológica (toxicología avanzada, farmacocinética/farmacodinámica predictiva en humanos) y cumplir con los estrictos estándares de las agencias reguladoras (FDA, EMA, etc.) para garantizar la protección de los participantes (118). Las deficiencias en estos aspectos regulatorios y de seguridad son causas comunes de retrasos significativos o del abandono definitivo de candidatos prometedores (119). Finalmente, la falta de priorización constituye un obstáculo sistémico. La enfermedad de

Chagas, a pesar de su elevada carga de morbilidad y mortalidad en América Latina (1), sigue siendo catalogada como una enfermedad desatendida. Esta condición se traduce en una menor atención por parte de la comunidad científica internacional, una agenda de investigación menos competitiva para fondos globales y, crucialmente, una falta de interés o motivación por parte de la industria farmacéutica para liderar el desarrollo clínico (120).

Para superar estos desafíos y traducir el potencial identificado en modelos preclínicos en tratamientos reales para los millones de pacientes afectados, se requieren estrategias concertadas y transformadoras. Es esencial fortalecer y estandarizar aún más los modelos preclínicos, particularmente los modelos animales crónicos que reflejen mejor la compleja fisiopatología humana de la fase indeterminada y crónica de la enfermedad de Chagas, donde la necesidad terapéutica es más acuciante (121). Simultáneamente, es imperativo fomentar modelos innovadores de financiación y desarrollo, como las asociaciones público-privadas, que puedan agrupar recursos, compartir riesgos y priorizar el avance de los candidatos más prometedores (122). La armonización regulatoria internacional y el diseño de ensayos clínicos adaptativos, más eficientes y centrados en poblaciones específicas, también son pasos cruciales (123,124). La investigación traslacional en la enfermedad de Chagas demanda no solo excelencia científica en el laboratorio, sino también un compromiso político, económico y social sostenido para cerrar la brecha entre el banco del investigador y la cabecera del paciente, transformando la esperanza preclínica en una realidad terapéutica tangible.

CONCLUSIONES

1. Mediante una revisión sistemática basada en términos MeSH y criterios PRISMA, identificamos un conjunto diverso de compuestos terapéuticos evaluados en modelos preclínicos de enfermedad de Chagas, destacando moléculas prometedoras como el complejo ciclopaladado 7a, fexinidazol, inhibidores de cruzipaina (Cz007/Cz008) y el inhibidor de CYP51 (VNI), junto a los nitroimidazoles tradicionales, ampliando así el arsenal potencial contra la parasitemia.
2. El meta-análisis demostró que las intervenciones farmacológicas reducen significativamente la parasitemia en ambas fases de la enfermedad, con fármacos especialmente eficaces como el bis-triazol D0870 en fase aguda y el inhibidor VNI en fase crónica. Además, observamos diferencias clave en la respuesta terapéutica según la cepa animal y el sexo del modelo, donde ciertas cepas y los individuos de sexo femenino mostraron mayor susceptibilidad.
3. A pesar del potencial de compuestos como VNI o D0870, su traslación a ensayos clínicos enfrenta barreras críticas: limitaciones metodológicas en estudios preclínicos (alto riesgo de sesgo), ausencia de validación en humanos para la mayoría de estas moléculas, y una colaboración internacional insuficiente que retrasa soluciones para poblaciones endémicas.

REFERENCIAS

1. Cucunubá ZM, Gutiérrez-Romero SA, Ramírez J-D, Velásquez-Ortiz N, Ceccarelli S, Parra-Henao G, et al. The epidemiology of Chagas disease in the Americas. *Lancet Reg Heal - Am* [Internet]. 2024 Sep;37:100881. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2667193X24002084>
2. de Sousa AS, Vermeij D, Ramos AN, Luquetti AO. Chagas disease. *Lancet* [Internet]. 2024 Jan;403(10422):203–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673623017877>
3. Echavarría NG, Echeverría LE, Stewart M, Gallego C, Saldarriaga C. Chagas Disease: Chronic Chagas Cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2021 Mar;46(3):100507. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014628061930180X>
4. Zuma AA, dos Santos Barrias E, de Souza W. Basic Biology of *Trypanosoma cruzi*. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2021 Apr;27(14):1671–732. Available from: <https://www.eurekaselect.com/188696/article>
5. Torchelsen FKV da S, Mazzeti AL, Mosqueira VCF. Drugs in preclinical and early clinical development for the treatment of Chagas's disease: the current status. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2024 Jun 2;33(6):575–90. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13543784.2024.2349289>
6. Olivera MJ, Cucunubá ZM, Valencia-Hernández CA, Herazo R, Agreda-Rudenko D, Flórez C, et al. Risk factors for treatment interruption and severe adverse effects to benznidazole in adult patients with Chagas disease. Ramagopalan S V., editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Sep 26;12(9):e0185033. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0185033>
7. Mills RM. Chagas Disease: Epidemiology and Barriers to Treatment. *Am J Med* [Internet]. 2020 Nov;133(11):1262–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934320305209>
8. Zuma AA, de Souza W. Chagas Disease Chemotherapy: What Do We Know So Far? *Curr Pharm Des* [Internet]. 2021 Oct 25;27(38):3963–95. Available from: <https://www.eurekaselect.com/191476/article>
9. Khan AA, Taylor MC, Fortes Francisco A, Jayawardhana S, Atherton RL, Olmo F, et al. Animal models for exploring Chagas disease pathogenesis and supporting drug discovery. Messenger LA, editor. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2024 Dec 10;37(4). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.00155-23>

10. Bustamante JM, Bixby LM, Tarleton RL. Drug-induced cure drives conversion to a stable and protective CD8⁺ T central memory response in chronic Chagas disease. *Nat Med* [Internet]. 2008 May 20;14(5):542–50. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm1744>
11. Watt K, Manzoni P, Cohen-Wolkowicz M, Rizzollo S, Boano E, Jacqz-Aigrain E, et al. Triazole Use in the Nursery: Fluconazole, Voriconazole, Posaconazole, and Ravuconazole. *Curr Drug Metab* [Internet]. 2013 Feb 1;14(2):193–202. Available from: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1389-2002&volume=14&issue=2&spage=193>
12. Viotti R, Vigliano C, Álvarez MG, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Impact of Aetiological Treatment on Conventional and Multiplex Serology in Chronic Chagas Disease. Costa Santiago H da, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2011 Sep 6;5(9):e1314. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0001314>
13. Diez CN, Manattini S, Zanuttini JC, Bottasso O, Marcipar I. The value of molecular studies for the diagnosis of congenital Chagas disease in northeastern Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(4):624–7.
14. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29;n160. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n160>
15. Dhammi IK, Kumar S. Medical subject headings (MeSH) terms. *Indian J Orthop* [Internet]. 2014 Oct 1;48(5):443–4. Available from: <https://link.springer.com/10.4103/0019-5413.139827>
16. van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*. 2010 Aug 31;84(2):523–38.
17. van Eck NJ, Waltman L. Citation-based clustering of publications using CitNetExplorer and VOSviewer. *Scientometrics* [Internet]. 2017 May 27;111(2):1053–70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11192-017-2300-7>
18. National Library of Medicine. Treatment Outcome [Internet]. MeSH Terms. 1992 [cited 2024 Feb 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=treatment+outcome>
19. Cross J. MEDLINE, PubMed, PubMed Central, and the NLM. *Ed Bull* [Internet]. 2006 Apr;2(1):1–5. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17521740701702115>

20. Rohatgi A. WebPlotDigitizer [Internet]. California, USA; 2024. Available from: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>
21. Drevon D, Fursa SR, Malcolm AL. Intercoder Reliability and Validity of WebPlotDigitizer in Extracting Graphed Data. Behav Modif [Internet]. 2017 Mar 22;41(2):323–39. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0145445516673998>
22. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. BMC Med Res Methodol [Internet]. 2014 Dec 26;14(1):43. Available from: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-14-43>
23. Zhang W, Jiang Y, Shang Z, Zhang N, Tao G, Zhang T, et al. The methodological quality of animal studies: A cross-sectional study based on the SYRCLE's risk of bias tool [Internet]. 2019. p. 1–27. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/701110>
24. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ [Internet]. 2008 Apr 26;336(7650):924–6. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
25. Xie CX, Machado GC. Clinimetrics: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). J Physiother [Internet]. 2021 Jan;67(1):66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1836955320300813>
26. Piggott T, Morgan RL, Cuello-Garcia CA, Santesso N, Mustafa RA, Meerpohl JJ, et al. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) notes: extremely serious, GRADE's terminology for rating down by three levels. J Clin Epidemiol [Internet]. 2020 Apr;120:116–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435619305797>
27. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. J Stat Softw [Internet]. 2010;36(3). Available from: 10.18637/jss.v036.i03
28. Lortie CJ, Filazzola A. A contrast of meta and metafor packages for meta-analyses in R. Ecol Evol [Internet]. 2020 Oct 14;10(20):10916–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ece3.6747>
29. Borenstein M, Hedges L V., Higgins JPT, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. Res Synth Methods [Internet]. 2010 Apr;1(2):97–111. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jrsm.12>
30. Kanter S. Fixed and Random Effects Models. In: Meta-Research [Internet]. Springer;

2022. p. 41–65. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-1-0716-1566-9_3
31. Aslam M. Cochran's Q test for analyzing categorical data under uncertainty. J Big Data [Internet]. 2023 Sep 26;10(1):147. Available from: <https://journalofbigdata.springeropen.com/articles/10.1186/s40537-023-00823-3>
32. Hoaglin DC. Misunderstandings about Q and 'Cochran's Q test' in meta-analysis.' Stat Med [Internet]. 2016 Feb 20;35(4):485–95. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sim.6632>
33. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I^2 index? Psychol Methods [Internet]. 2006;11(2):193–206. Available from: <https://doi.apa.org/doi/10.1037/1082-989X.11.2.193>
34. Borenstein M, Higgins JPT, Hedges L V., Rothstein HR. Basics of meta-analysis: I^2 is not an absolute measure of heterogeneity. Res Synth Methods [Internet]. 2017 Mar 6;8(1):5–18. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jrsm.1230>
35. Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F. Confidence intervals for the overall effect size in random-effects meta-analysis. Psychol Methods [Internet]. 2008;13(1):31–48. Available from: <https://doi.apa.org/doi/10.1037/1082-989X.13.1.31>
36. Andrade C. Understanding Relative Risk, Odds Ratio, and Related Terms: As Simple as It Can Get. J Clin Psychiatry [Internet]. 2015 Jul 22;76(07):e857–61. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/understanding-relative-risk-odds-ratio-related-terms>
37. Wilcox RR, Serang S. Hypothesis Testing, p Values, Confidence Intervals, Measures of Effect Size, and Bayesian Methods in Light of Modern Robust Techniques. Educ Psychol Meas [Internet]. 2017 Aug 6;77(4):673–89. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0013164416667983>
38. Cencig S, Coltel N, Truyens C, Carlier Y. Evaluation of benznidazole treatment combined with nifurtimox, posaconazole or AmBisome® in mice infected with Trypanosoma cruzi strains. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2012 Dec;40(6):527–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857912003366>
39. Diniz L de F, Urbina JA, de Andrade IM, Mazzeti AL, Martins TAF, Caldas IS, et al. Benznidazole and Posaconazole in Experimental Chagas Disease: Positive Interaction in Concomitant and Sequential Treatments. Rodrigues MM, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2013 Aug 15;7(8):e2367. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002367>
40. Matsuo AL, Silva LS, Torrecilhas AC, Pascoalino BS, Ramos TC, Rodrigues EG, et al.

- In Vitro and In Vivo Trypanocidal Effects of the Cyclopalladated Compound 7a, a Drug Candidate for Treatment of Chagas' Disease. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2010 Aug;54(8):3318–25. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00323-10>
41. Bahia MT, Andrade IM de, Martins TAF, Nascimento ÁF da S do, Diniz L de F, Caldas IS, et al. Fexinidazole: A Potential New Drug Candidate for Chagas Disease. Pollastri MP, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2012 Nov 1;6(11):e1870. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0001870>
 42. da Silva CF, Batista D da GJ, De Araújo JS, Batista MM, Lionel J, de Souza EM, et al. Activities of Psilostachyin A and Cynaropicrin against *Trypanosoma cruzi* In Vitro and In Vivo. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2013 Nov;57(11):5307–14. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00595-13>
 43. Ndao M, Beaulieu C, Black WC, Isabel E, Vasquez-Camargo F, Nath-Chowdhury M, et al. Reversible Cysteine Protease Inhibitors Show Promise for a Chagas Disease Cure. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 Feb;58(2):1167–78. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01855-13>
 44. Santos CD, Loria RM, Rodrigues Oliveira LG, Collins Kuehn C, Alonso Toldo MP, Albuquerque S, et al. Effects of dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) and benznidazole treatments during acute infection of two different *Trypanosoma cruzi* strains. *Immunobiology* [Internet]. 2010 Dec;215(12):980–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0171298509001727>
 45. Villalta F, Dobish MC, Nde PN, Kleshchenko YY, Hargrove TY, Johnson CA, et al. VNI Cures Acute and Chronic Experimental Chagas Disease. *J Infect Dis* [Internet]. 2013 Aug 1;208(3):504–11. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jit042>
 46. Saraiva J, Lira AAM, Esperandim VR, da Silva Ferreira D, Ferraudo AS, Bastos JK, et al. (–)-Hinokinin-loaded poly(d,l-lactide-co-glycolide) microparticles for Chagas disease. *Parasitol Res* [Internet]. 2010 Feb 28;106(3):703–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00436-010-1725-1>
 47. Gobbi P, Baez A, Lo Presti MS, Fernández AR, Enders JE, Fretes R, et al. Association of clomipramine and allopurinol for the treatment of the experimental infection with *Trypanosoma cruzi*. *Parasitol Res* [Internet]. 2010 Oct 3;107(5):1279–83. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00436-010-2002-z>
 48. de Oliveira FL, Araújo-Jorge TC, de Souza EM, de Oliveira GM, Degraive WM, Feige J-

- J, et al. Oral Administration of GW788388, an Inhibitor of Transforming Growth Factor Beta Signaling, Prevents Heart Fibrosis in Chagas Disease. Rodrigues MM, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2012 Jun 12;6(6):e1696. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0001696>
49. Molina J. Cure of experimental Chagas' disease by the bis-triazole DO870 incorporated into "stealth" polyethyleneglycol-poly lactide nanospheres. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2001 Jan 1;47(1):101–4. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/47.1.101>
50. Dumonteil E, Escobedo-Ortegon J, Reyes-Rodriguez N, Arjona-Torres A, Ramirez-Sierra MJ. Immunotherapy of Trypanosoma cruzi Infection with DNA Vaccines in Mice. Infect Immun [Internet]. 2004 Jan;72(1):46–53. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.72.1.46-53.2004>
51. Mattia G, Puglisi R, Ascione B, Malorni W, Carè A, Matarrese P. Cell death-based treatments of melanoma: conventional treatments and new therapeutic strategies. Cell Death Dis [Internet]. 2018 Jan 25;9(2):112. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41419-017-0059-7>
52. Wang W, Peng D, Baptista RP, Li Y, Kissinger JC, Tarleton RL. Strain-specific genome evolution in Trypanosoma cruzi, the agent of Chagas disease. Siegel N, editor. PLOS Pathog [Internet]. 2021 Jan 28;17(1):e1009254. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1009254>
53. Altamura F, Rajesh R, Catta-Preta CMC, Moretti NS, Cestari I. The current drug discovery landscape for trypanosomiasis and leishmaniasis: Challenges and strategies to identify drug targets. Drug Dev Res [Internet]. 2022 Apr 6;83(2):225–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ddr.21664>
54. Zingales B. Trypanosoma cruzi genetic diversity: Something new for something known about Chagas disease manifestations, serodiagnosis and drug sensitivity. Acta Trop [Internet]. 2018 Aug;184:38–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X17304266>
55. Manne JM, Snively CS, Ramsey JM, Salgado MO, Bärnighausen T, Reich MR. Barriers to Treatment Access for Chagas Disease in Mexico. Franco-Paredes C, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2013 Oct 17;7(10):e2488. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002488>
56. Wirtz VJ, Manne-Goehler J, Reich MR. Access to Care for Chagas Disease in the United States: A Health Systems Analysis. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2015 Jul 8;93(1):108–

13. Available from: <https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.14-0826>
57. Leisinger KM. Poverty, Disease, and Medicines in Low- and Middle-Income Countries. *Bus Prof Ethics J* [Internet]. 2012;31(1):135–85. Available from: http://www.pdcnet.org/oom/service?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=&rft.imuse_id=bpej_2012_0031_0001_0135_0185&svc_id=info:www.pdcnet.org/collection
58. Olliaro PL, Kuesel AC, Reeder JC. A Changing Model for Developing Health Products for Poverty-Related Infectious Diseases. Geary TG, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015 Jan 8;9(1):e3379. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003379>
59. Martín-Escolano J, Medina-Carmona E, Martín-Escolano R. Chagas Disease: Current View of an Ancient and Global Chemotherapy Challenge. *ACS Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 13;6(11):2830–43. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsinfecdis.0c00353>
60. Chatelain E. Chagas Disease Drug Discovery: Toward a New Era. *SLAS Discov* [Internet]. 2015 Jan;20(1):22–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2472555222071738>
61. Muñoz-Calderón A, Ramírez JL, Díaz-Bello Z, Alarcón de Noya B, Noya O, Schijman AG. Genetic Characterization of *Trypanosoma cruzi* I Populations from an Oral Chagas Disease Outbreak in Venezuela: Natural Resistance to Nitroheterocyclic Drugs. *ACS Infect Dis* [Internet]. 2023 Mar 10;9(3):582–92. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsinfecdis.2c00569>
62. Nishan MNH. AI-powered drug discovery for neglected diseases: accelerating public health solutions in the developing world. *J Glob Health* [Internet]. 2025 Jan 10;15:03002. Available from: <https://jogh.org/2025/jogh-15-03002>
63. Ogwu MC, Izah SC. Technological Innovations in Tropical Diseases Treatment and Therapeutics. In 2025. p. 287–308. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-82622-1_12
64. Ma J, Zhang L, Li X, Shen J, Sun Y, Huang Y. China's innovation and research contribution to combating neglected diseases: a secondary analysis of China's public research data. *Glob Heal Res Policy* [Internet]. 2023 Mar 14;8(1):6. Available from: <https://ghrp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41256-023-00288-0>
65. de Oliveira RB, Ballart C, Abràs A, Gállego M, Marin-Neto JA. Chagas Disease: An Unknown and Neglected Disease. In: *Chagas Disease* [Internet]. Cham: Springer

- International Publishing; 2020. p. 1–26. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-44054-1_1
66. Fonseca B de P, Albuquerque PC, Zicker F. Neglected tropical diseases in Brazil: lack of correlation between disease burden, research funding and output. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2020 Nov 17;25(11):1373–84. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/1155921>
67. Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R. The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol* [Internet]. 2006 Dec;22(12):583–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471492206002601>
68. de Carvalho ACC, de Souza W. The evolution of Brazilian Health Sciences and the present situation. *Lancet Reg Heal - Am* [Internet]. 2021 Nov;3:100044. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2667193X21000363>
69. Moncayo Á, Silveira AC. Current epidemiological trends of Chagas disease in Latin America and future challenges. In: *American Trypanosomiasis Chagas Disease* [Internet]. Elsevier; 2017. p. 59–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128010297000046>
70. Ng-Kamstra JS, Greenberg SLM, Abdullah F, Amado V, Anderson GA, Cossa M, et al. Global Surgery 2030: a roadmap for high income country actors. *BMJ Glob Heal* [Internet]. 2016 Apr;1(1):e000011. Available from: <https://gh.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjgh-2015-000011>
71. Bern C, Messenger LA, Whitman JD, Maguire JH. Chagas Disease in the United States: a Public Health Approach. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2019 Dec 18;33(1). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00023-19>
72. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and Treatment of Chagas Disease in the United States. *JAMA* [Internet]. 2007 Nov 14;298(18):2171. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.298.18.2171>
73. Gascon J, Bern C, Pinazo M-J. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop* [Internet]. 2010 Jul;115(1–2):22–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X09001995>
74. Wang Q, Liao J, Lapata M, Macleod M. Risk of bias assessment in preclinical literature using natural language processing. *Res Synth Methods* [Internet]. 2022 May 5;13(3):368–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jrsm.1533>
75. Chatelain E, Konar N. Translational challenges of animal models in Chagas disease drug

- development: a review. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2015 Aug;9:4807–23. Available from: <http://www.dovepress.com/translational-challenges-of-animal-models-in-chagas-disease-drug-devel-peer-reviewed-article-DDDT>
76. Menezes C, Costa GC, Gollob KJ, Dutra WO. Clinical aspects of Chagas disease and implications for novel therapies. *Drug Dev Res* [Internet]. 2011 Sep 20;72(6):471–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ddr.20454>
77. Pandey RP, Nascimento MS, Moore CE, Raj VS, Kalil J, Cunha-Neto E. New Approaches for the Treatment of Chagas Disease. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2021 May;22(7):835–41. Available from: <https://www.eurekaselect.com/188306/article>
78. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2020 Sep 14;40(9):1769–77. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0271678X20943823>
79. Guedes-da-Silva FH, Batista DGJ, Da Silva CF, De Araújo JS, Pavão BP, Simões-Silva MR, et al. Antitrypanosomal Activity of Sterol 14 α -Demethylase (CYP51) Inhibitors VNI and VFV in the Swiss Mouse Models of Chagas Disease Induced by the Trypanosoma cruzi Y Strain. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017 Apr;61(4). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.02098-16>
80. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N, et al. Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 May 15;370(20):1899–908. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1313122>
81. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, del Carmen Bangher M, Cuneo C, Milesi R, et al. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic T. Cruzi Carriers: The STOP-CHAGAS Trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Feb;69(8):939–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717301158>
82. Pinazo M-J, Forsyth C, Losada I, Esteban ET, García-Rodríguez M, Villegas ML, et al. Efficacy and safety of fexinidazole for treatment of chronic indeterminate Chagas disease (FEXI-12): a multicentre, randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2024 Jan; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309923006515>
83. Chatelain E, Scandale I. Animal models of Chagas disease and their translational value to drug development. *Expert Opin Drug Discov* [Internet]. 2020 Dec 1;15(12):1381–402. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17460441.2020.1806233>

84. Gabaldón-Figueira JC, Martínez-Peinado N, Escabia E, Ros-Lucas A, Chatelain E, Scandale I, et al. State-of-the-Art in the Drug Discovery Pathway for Chagas Disease: A Framework for Drug Development and Target Validation. *Res Rep Trop Med* [Internet]. 2023 Jun;Volume 14:1–19. Available from: <https://www.dovepress.com/state-of-the-art-in-the-drug-discovery-pathway-for-chagas-disease-a-fr-peer-reviewed-fulltext-article-RRTM>
85. Varikuti S, Jha BK, Volpedo G, Ryan NM, Halsey G, Hamza OM, et al. Host-Directed Drug Therapies for Neglected Tropical Diseases Caused by Protozoan Parasites. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 Nov 30;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.02655/full>
86. Boiani M, Piacenza L, Hernández P, Boiani L, Cerecetto H, González M, et al. Mode of action of Nifurtimox and N-oxide-containing heterocycles against *Trypanosoma cruzi*: Is oxidative stress involved? *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2010 Jun;79(12):1736–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295210001036>
87. Faundez M, Pino L, Letelier P, Ortiz C, López R, Seguel C, et al. Buthionine Sulfoximine Increases the Toxicity of Nifurtimox and Benznidazole to *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2005 Jan;49(1):126–30. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.49.1.126-130.2005>
88. Ricci AD, Bracco L, Salas-Sarduy E, Ramsey JM, Nolan MS, Lynn MK, et al. The *Trypanosoma cruzi* Antigen and Epitope Atlas: antibody specificities in Chagas disease patients across the Americas. *Nat Commun* [Internet]. 2023 Apr 3;14(1):1850. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-37522-9>
89. World Health Organization. Chagas' Disease (American Trypanosomiasis) Fact Sheet [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 23]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
90. Lepesheva GI, Villalta F, Waterman MR. Targeting *Trypanosoma cruzi* Sterol 14 α -Demethylase (CYP51). In 2011. p. 65–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123858634000046>
91. de Moraes CGV, Castro Lima AK, Terra R, dos Santos RF, Da-Silva SAG, Dutra PML. The Dialogue of the Host-Parasite Relationship: *Leishmania* spp. and *Trypanosoma cruzi* Infection. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015;2015:1–19. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/324915/>
92. Soeiro M de NC, de Souza EM, da Silva CF, Batista D da GJ, Batista MM, Pavão BP, et al. In Vitro and In Vivo Studies of the Antiparasitic Activity of Sterol 14 α -Demethylase

- (CYP51) Inhibitor VNI against Drug-Resistant Strains of *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2013 Sep;57(9):4151–63. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00070-13>
93. Friggeri L, Hargrove TY, Rachakonda G, Blobaum AL, Fisher P, de Oliveira GM, et al. Sterol 14 α -Demethylase Structure-Based Optimization of Drug Candidates for Human Infections with the Protozoan Trypanosomatidae. *J Med Chem* [Internet]. 2018 Dec 13;61(23):10910–21. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.8b01671>
 94. Vela A, Coral-Almeida M, Sereno D, Costales JA, Barnabé C, Brenière SF. In vitro susceptibility of *Trypanosoma cruzi* discrete typing units (DTUs) to benznidazole: A systematic review and meta-analysis. Gürtler RE, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2021 Mar 22;15(3):e0009269. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0009269>
 95. Junqueira C, Caetano B, Bartholomeu DC, Melo MB, Ropert C, Rodrigues MM, et al. The endless race between *Trypanosoma cruzi* and host immunity: lessons for and beyond Chagas disease. *Expert Rev Mol Med* [Internet]. 2010 Sep 15;12:e29. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1462399410001560/type/journal_article
 96. Jiménez P, Jaimes J, Poveda C, Ramírez JD. A systematic review of the *Trypanosoma cruzi* genetic heterogeneity, host immune response and genetic factors as plausible drivers of chronic chagasic cardiomyopathy. *Parasitology* [Internet]. 2019 Mar 13;146(3):269–83. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0031182018001506/type/journal_article
 97. Mateus J, Guerrero P, Lasso P, Cuervo C, González JM, Puerta CJ, et al. An Animal Model of Acute and Chronic Chagas Disease With the Reticulotropic Y Strain of *Trypanosoma cruzi* That Depicts the Multifunctionality and Dysfunctionality of T Cells. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Apr 26;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.00918/full>
 98. Baptista RP, Reis-Cunha JL, DeBarry JD, Chiari E, Kissinger JC, Bartholomeu DC, et al. Assembly of highly repetitive genomes using short reads: the genome of discrete typing unit III *Trypanosoma cruzi* strain 231. *Microb Genomics* [Internet]. 2018 Apr 1;4(4). Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/mgen/10.1099/mgen.0.000156>

99. Revollo S, Oury B, Laurent J-P, Barnabé C, Quesney V, Carrière V, et al. Trypanosoma cruzi: Impact of Clonal Evolution of the Parasite on Its Biological and Medical Properties. Exp Parasitol [Internet]. 1998 May;89(1):30–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014489498942163>
100. Gürtler RE, Cardinal MV. Reservoir host competence and the role of domestic and commensal hosts in the transmission of Trypanosoma cruzi. Acta Trop [Internet]. 2015 Nov;151:32–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X1530022X>
101. Guedes PM da M, Veloso VM, Tafuri WL, Galvão LM da C, Carneiro CM, Lana M de, et al. The dog as model for chemotherapy of the Chagas' disease. Acta Trop [Internet]. 2002 Oct;84(1):9–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X02001390>
102. Rodríguez-Morales O, Roldán F-J, Vargas-Barrón J, Parra-Benítez E, Medina-García M de L, Vergara-Bello E, et al. Echocardiographic Findings in Canine Model of Chagas Disease Immunized with DNA Trypanosoma cruzi Genes. Animals [Internet]. 2020 Apr 9;10(4):648. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2615/10/4/648>
103. Pung OJ, Hulsebos LH, Kuhn RE. Experimental Chagas' disease (Trypanosoma cruzi) in the Brazilian squirrel monkey (Saimiri sciureus): Hematology, cardiology, cellular and humoral immune responses. Int J Parasitol [Internet]. 1988 Feb;18(1):115–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0020751988900458>
104. Seah SKK, Marsden PD, Voller A, Pettitt LE. Experimental Trypanosoma cruzi infection in rhesus monkeys—The acute phase. Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. 1974 Jan;68(1):63–9. Available from: [https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/0035-9203\(74\)90254-5](https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/0035-9203(74)90254-5)
105. Gurevitch J, Koricheva J, Nakagawa S, Stewart G. Meta-analysis and the science of research synthesis. Nature [Internet]. 2018 Mar 8;555(7695):175–82. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature25753>
106. Garg AX, Hackam D, Tonelli M. Systematic Review and Meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2008 Jan;3(1):253–60. Available from: <https://journals.lww.com/01277230-200801000-00038>
107. Ribeiro V, Dias N, Paiva T, Hagström-Bex L, Nitz N, Pratesi R, et al. Current trends in the pharmacological management of Chagas disease. Int J Parasitol Drugs Drug Resist [Internet]. 2020 Apr;12:7–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211320719301447>

108. Lewis MD, Francisco AF, Taylor MC, Kelly JM. A New Experimental Model for Assessing Drug Efficacy against Trypanosoma cruzi Infection Based on Highly Sensitive In Vivo Imaging. J Biomol Screen [Internet]. 2014 Jan;20(1):36–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2472555222071775>
109. Pinazo M-J, Miranda B, Rodríguez-Villar C, Altclas J, Serra MB, García-Otero EC, et al. Recommendations for management of Chagas disease in organ and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas. Transplant Rev [Internet]. 2011 Jul;25(3):91–101. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955470X1100005X>
110. Ioannidis JPA, Greenland S, Hlatky MA, Khoury MJ, Macleod MR, Moher D, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. Lancet [Internet]. 2014 Jan;383(9912):166–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613622278>
111. Chatelain E, Konar N. Translational challenges of animal models in Chagas disease drug development: a review. Drug Des Devel Ther [Internet]. 2015 Aug;4807. Available from: <http://www.dovepress.com/translational-challenges-of-animal-models-in-chagas-disease-drug-devel-peer-reviewed-article-DDDT>
112. Urbina JA. Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches. Acta Trop [Internet]. 2010 Jul;115(1–2):55–68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X0900357X>
113. Machaca-Luque LY, Candia-Puma MA, Roque-Pumahuanca BM, Barazorda-Ccahuana HL, Goyzueta-Mamani LD, Sobreira Galdino A, et al. Treatment options applied to the preclinical studies using animal models for Chagas Disease: a systematic review and meta-analysis. F1000Research [Internet]. 2025 May 16;13:885. Available from: <https://f1000research.com/articles/13-885/v3>
114. Kratz JM. Drug discovery for chagas disease: A viewpoint. Acta Trop [Internet]. 2019 Oct;198:105107. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X19305212>
115. Jean-Robert Ioset, Chatelain. Drug discovery and development for neglected diseases: the DNDi model. Drug Des Devel Ther [Internet]. 2011 Mar;175. Available from: <http://www.dovepress.com/drug-discovery-and-development-for-neglected-diseases-the-dndi-model-peer-reviewed-article-DDDT>
116. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. J Health Econ [Internet]. 2016 May;47:20–33. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167629616000291>
117. Hotez PJ, Pecoul B, Rijal S, Boehme C, Aksoy S, Malecela M, et al. Eliminating the Neglected Tropical Diseases: Translational Science and New Technologies. Lustigman S, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2016 Mar 2;10(3):e0003895. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003895>
 118. Cortes-Serra N, Losada-Galvan I, Pinazo M-J, Fernandez-Becerra C, Gascon J, Alonso-Padilla J. State-of-the-art in host-derived biomarkers of Chagas disease prognosis and early evaluation of anti-Trypanosoma cruzi treatment response. Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet]. 2020 Jul;1866(7):165758. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443920301034>
 119. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. N Engl J Med [Internet]. 2015 Oct;373(14):1295–306. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1507574>
 120. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. Lancet Infect Dis [Internet]. 2013 Apr;13(4):342–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309913700021>
 121. Fonseca-Berzal C, Arán VJ, Escario JA, Gómez-Barrio A. Experimental models in Chagas disease: a review of the methodologies applied for screening compounds against Trypanosoma cruzi. Parasitol Res [Internet]. 2018 Nov 19;117(11):3367–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00436-018-6084-3>
 122. Periago M V., Chuit R. Editorial: New opportunities for diagnosis and control of Chagas Disease to reach the 2030 goals for elimination. Front Parasitol [Internet]. 2023 Jul 27;2. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpara.2023.1258999/full>
 123. Hernández-Flores A, Elías-Díaz D, Cubillo-Cervantes B, Ibarra-Cerdeña CN, Morán D, Arnal A, et al. Fighting Strategies Against Chagas' Disease: A Review. Pathogens [Internet]. 2025 Feb 12;14(2):183. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-0817/14/2/183>
 124. Altcheh J, Grossmann U, Stass H, Springsklee M, Garcia-Bournissen F. Redefining the treatment of Chagas disease: a review of recent clinical and pharmacological data for a novel formulation of nifurtimox. Silberstein E, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2025 Feb 25;19(2):e0012849. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0012849>

ANEXOS



Anexo 1

Sección y tema	Item #	Lista de verificación ítem	Ubicación donde se reporta el ítem
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática.	Parte inicial
RESUMEN			
Resumen	2	Consulte la lista de verificación de resúmenes de PRISMA 2020.	Parte inicial
INTRODUCTION			
Razón fundamental	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	Párrafos 1 y 2 de la sección de introducción
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o preguntas que aborda la revisión.	Párrafo 3 de la sección de introducción
METODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión para la revisión y cómo se agruparon los estudios para las síntesis.	Criterios de selección y extracción de datos
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otras fuentes consultadas para identificar estudios. Indique la fecha de la última consulta o búsqueda de cada fuente.	Fuentes de información y estrategia de búsqueda
Estrategia de búsqueda	7	Presentar las estrategias de búsqueda completas para todas las bases de datos, registros y sitios web, incluidos los filtros y límites utilizados.	Fuentes de información y estrategia de búsqueda
Proceso de selección	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumplió con los criterios de inclusión de la revisión, incluido cuántos revisores examinaron cada registro y cada informe recuperado, si trabajaron de forma independiente y, si corresponde, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	Criterios de selección y extracción de datos
Proceso de recopilación de datos	9	Especifique los métodos utilizados para recopilar datos de los informes, incluido cuántos revisores recopilaron datos de cada informe, si trabajaron de forma independiente, cualquier proceso para obtener o confirmar datos de los investigadores del estudio y, si corresponde, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	Criterios de selección y extracción de datos
Elementos de datos	10a	Enumere y defina todos los resultados para los que se buscaron datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio de resultados en cada estudio (p. ej., para todas las medidas, puntos temporales y análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir qué resultados recopilar.	Criterios de selección y extracción de datos

	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se solicitaron datos (p. ej., características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa las suposiciones realizadas sobre la información faltante o poco clara.	Fig. 1
Evaluación del riesgo de sesgo del estudio	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, incluidos los detalles de las herramientas utilizadas, cuántos revisores evaluaron cada estudio y si trabajaron de forma independiente y, si corresponde, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo
Medidas de efecto	12	Especifique para cada resultado las medidas de efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	Análisis estadístico
Métodos de síntesis	13a	Describa los procesos utilizados para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabular las características de la intervención del estudio y compararlas con los grupos planificados para cada síntesis (ítem n.º 5)).	Criterios de selección y extracción de datos
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, como el manejo de estadísticas de resumen faltantes o la conversión de datos.	Criterios de selección y extracción de datos
	13c	Describa cualquier método utilizado para tabular o mostrar visualmente los resultados de estudios y síntesis individuales.	Criterios de selección y extracción de datos
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique su elección. Si se realizó un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el grado de heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	Análisis estadístico
	13e	Describa cualquier método utilizado para explorar posibles causas de heterogeneidad entre los resultados del estudio (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	Análisis estadístico
	13f	Describa cualquier análisis de sensibilidad realizado para evaluar la solidez de los resultados sintetizados.	Análisis estadístico
Evaluación del sesgo de notificación	14	Describa cualquier método utilizado para evaluar el riesgo de sesgo debido a la falta de resultados en una síntesis (que surge de sesgos en los informes).	Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo
Evaluación de certeza	15	Describa cualquier método utilizado para evaluar la certeza (o confianza) en el conjunto de evidencia de un resultado.	Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo
RESULTADOS			
Selección de estudios	16a	Describa los resultados del proceso de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo.	Fuentes de datos y selección de estudios

	16b	Cite estudios que podrían parecer cumplir con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	Fig. 1
Características del estudio	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	Tabla 1
Riesgo de sesgo en los estudios	18	Presentar evaluaciones del riesgo de sesgo para cada estudio incluido.	Tabla 2
Resultados de estudios individuales	19	Para todos los resultados, presente, para cada estudio: (a) estadísticas de resumen para cada grupo (cuando corresponda) y (b) una estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza/credibilidad), idealmente utilizando tablas o gráficos estructurados.	Fig. 4, 5 y 6
Resultados de las síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	Metaanálisis de las opciones de tratamiento para la enfermedad de Chagas
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se realizó un metaanálisis, presente para cada uno la estimación resumida y su precisión (p. ej., intervalo de confianza/credibilidad) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	Metaanálisis de las opciones de tratamiento para la enfermedad de Chagas
	20c	Presentar los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de la heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	Metaanálisis de las opciones de tratamiento para la enfermedad de Chagas
	20d	Presentar los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	Metaanálisis de las opciones de tratamiento para la enfermedad de Chagas
Sesgos en los informes	21	Presentar evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de sesgos de informe) para cada síntesis evaluada.	Tabla 2
Certeza de la evidencia	22	Presentar evaluaciones de certeza (o confianza) en el conjunto de evidencia para cada resultado evaluado.	Tabla 3
DISCUSION			
Discusión	23a	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otra evidencia.	Principales hallazgos
	23b	Discuta cualquier limitación de la evidencia incluida en la revisión.	Limitaciones y fortalezas
	23c	Discuta cualquier limitación de los procesos de revisión utilizados.	Limitaciones y fortalezas
	23d	Analice las implicaciones de los resultados para la práctica, la política y la investigación futura.	Perspectivas futuras
OTRA INFORMACION			
Registro y protocolo	24a	Proporcionar información de registro para la revisión, incluido el nombre del registro y el número de registro, o indicar que la revisión no fue registrada.	Protocolo de estudio en métodos
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo de revisión o indique que no se preparó un protocolo.	Protocolo de estudio en métodos
	24c	Describa y explique cualquier modificación a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	Protocolo de estudio en métodos

Apoyo	25	Describe las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	Información de la subvención
Intereses en competencia	26	Declarar cualquier interés en competencia de los autores de la revisión.	Intereses en conflicto
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Informe cuáles de los siguientes están disponibles públicamente y dónde se pueden encontrar: formularios de recopilación de datos de plantilla; datos extraídos de los estudios incluidos; datos utilizados para todos los análisis; código analítico; cualquier otro material utilizado en la revisión.	Disponibilidad de datos
From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: http://www.prisma-statement.org/			

