



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**ASPECTOS BIOLÓGICOS DE *TRYPANOSOMA CRUZI*, AGENTE
ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

GABRIELA PEÑA CALLEJAS



CDMX

AÑO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: GUTIERREZ RAMOS ABEL

VOCAL: Profesor: BONILLA ESPINOSA EDUARDO

SECRETARIO: Profesor: FLORES VILLEGAS ANY LAURA

1er. SUPLENTE: Profesor: LOPEZ MACIAS CONSTANTINO III ROBERTO

2° SUPLENTE: Profesor: CORDERO HERNANDEZ JOSE

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: UNAM, FACULTAD DE MEDICINA,
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA, LABORATORIO DE BIOLOGÍA DE
PARÁSITOS.:**

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Any Laura Flores Villegas

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dra. Margarita Cabrera Bravo

SUSTENTANTE:

Gabriela Peña Callejas

Agradecimientos

Quisiera agradecer a las Estancias Estudiantiles de la Facultad de Química de la UNAM del semestre 2021-2.

ÍNDICE

I.	Introducción.....	5
II.	Objetivos.....	9
III.	Descubrimiento de la enfermedad de Chagas.....	10
IV.	<i>Trypanosoma cruzi</i> : el agente etiológico.....	14
V.	Ciclo de vida de <i>Trypanosoma cruzi</i>	18
VI.	Transmisores de <i>Trypanosoma cruzi</i>	21
VII.	Interacción <i>T. cruzi</i> -vector (Intestino del transmisor).....	28
VIII.	Control químico vs control de biológico de transmisores.....	35
IX.	Virulencia de aislados mexicanos de <i>T. cruzi</i>	40
X.	Diversidad genética de <i>Trypanosoma cruzi</i>	47
XI.	Respuesta inmune y vacunas.....	52
XII.	Diagnóstico y Tratamiento.....	57
XIII.	Discusión.....	63
XIV.	Conclusiones.....	67
XV.	Referencias.....	68

I. Introducción

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una enfermedad causada por el parásito intracelular hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*. Fue nombrada por el doctor Carlos Ribeiro Justiniano Chagas, quien también fue el primero en describir las manifestaciones clínicas de la enfermedad (sintomatología), el agente causal (*T. cruzi*), así como a los vectores (insectos Hemípteros de la familia Reduviidae). La importancia de esta enfermedad radica en que aqueja de 6 a 8 millones de personas en el mundo y causa aproximadamente 50.000 muertes por año (Lidani *et al.*, 2019). En Latinoamérica, es uno de los principales problemas de salud. En México, dos terceras partes del territorio se encuentran en riesgo de transmisión vectorial (Salazar-Schettino *et al.*, 2016). Además, esta enfermedad es uno de los problemas de salud en ascenso más importantes en lugares originalmente no endémicos como lo son Europa, Estados Unidos de América, Canadá, Australia y Japón (Lidani *et al.*, 2019).

La transmisión puede ocurrir cuando el humano o alguna otra especie de mamífero tiene contacto con las heces del vector portador del parásito, después de que el insecto se alimentó de su sangre. El insecto vector, también conocido como “chinche besucona”, es exclusivamente hematófago. Durante el proceso de transmisión, también podría estar inmiscuida la presencia de hospederos reservorios del parásito (primates, roedores y marsupiales en ambientes selváticos o perros y gatos en ambientes domésticos) que estén en estrecho contacto con las personas. Además de la transmisión de *T. cruzi* mediada por las chinches

triatominas, se conocen otras formas de transmisión en zonas donde la enfermedad no es endémica; por ejemplo: transfusión sanguínea, trasplante de órganos, transmisión congénita o vertical (de madre a hijo) o por accidentes de laboratorio. También se han reportado casos de transmisión por vía oral cuando las personas ingieren alimentos o bebidas que están contaminadas (González *et al.*, 2018; Lidani *et al.*, 2019).

Después de que el hospedero se ha infectado con el parásito, se presenta la fase aguda de la enfermedad, la cual suele ser asintomática pero también puede cursar con síntomas generales como fiebre, dolor de cabeza, dolor muscular, de articulaciones, así como inflamación de los ganglios linfáticos. Cuando la transmisión se da de forma vectorial, se puede observar un chagoma, que es un nódulo cutáneo que indica el sitio de inoculación por inflamación de la zona, también se puede presentar el llamado signo de Romaña, un edema palpebral unilateral (hinchazón en uno de los párpados). Durante esta fase el diagnóstico está dado principalmente por la detección microscópica del parásito en la sangre (observación directa o tinción de la muestra) y que puede ser complementada con la realización de una prueba de PCR (reacción en cadena de la polimerasa); sin embargo, el diagnóstico durante esta fase es difícil debido a que las manifestaciones clínicas no son específicas. Los síntomas que se presentan durante la fase aguda suelen desaparecer de forma espontánea y la enfermedad transita hacia la fase crónica, en ésta se pueden presentar dos formas de la enfermedad: La indeterminada o latente, en la cual no se presenta ningún síntoma, sin embargo, se tiene serología positiva (presencia de anticuerpos circulantes contra *T. cruzi*), generalmente los

pacientes son detectados al realizar estudios epidemiológicos o al realizar tamizajes para la donación de sangre, de esta forma la enfermedad puede avanzar después de años o incluso décadas, de modo que se presenta la forma determinada o sintomática, que está caracterizada principalmente por diversos síntomas digestivos (megas o dilatación de órganos como el colon y esófago), neurológicos y cardíacos. En el corazón es donde llegan a expresarse diferentes trastornos, y donde principalmente se manifiesta la miocardiopatía chagásica crónica (CCC) que es la manifestación más grave y frecuente de la enfermedad. Durante esta fase, el diagnóstico se basa en ensayos serológicos como el ELISA: ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas y el IFI: ensayo de anticuerpos inmunofluorescentes. Se recomienda que dichas pruebas no sean realizadas por separado debido a que no son lo suficientemente sensibles y específicas, por lo que se requiere de ambas para tener una confirmación del diagnóstico, además del uso de diferentes antígenos en cada una de ellas (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018; Lidani *et al.*, 2019; Pech-Aguilar *et al.*, 2020). El tratamiento se basa en nifurtimox y benznidazol, pues son los únicos fármacos que han probado ser eficientes en la fase aguda y en casos congénitos, sin embargo, no tienen aprobación para ser usados durante la fase crónica de la enfermedad (Lidani *et al.*, 2019). Es por ello que se buscan alternativas para el control de esta enfermedad. El objetivo de esta revisión es contribuir al conocimiento sobre generalidades de la enfermedad de Chagas, por medio de la búsqueda de información que comprende aspectos sobre la biología de *Trypanosoma cruzi* para comprender su dinámica de transmisión,

información actual del diagnóstico que son útiles para el personal involucrado en biomedicina en los campos relacionados a la biología, inmunología y parasitología.

II. Objetivos

Objetivo general:

El presente trabajo monográfico de actualización tiene como objetivo contribuir al conocimiento de la enfermedad de Chagas, por medio de una revisión que comprende aspectos sobre la biología de *Trypanosoma cruzi* para comprender su dinámica de transmisión, así como información actual del diagnóstico, que son útiles para el personal involucrado en biomedicina.

Objetivos particulares:

1. Describir los eventos históricos que contribuyeron al descubrimiento de la enfermedad de Chagas
2. Resumir el conocimiento actual de la biología de *Trypanosoma cruzi*, a través de la descripción de su morfología y organelos presentes.
3. Describir el ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi* involucrado en la transmisión del parásito.
4. Mencionar fases de desarrollo, hábitos y localización de los transmisores de *Trypanosoma cruzi*.
5. Reunir el conocimiento sobre la interacción *T. cruzi*-vector y su desarrollo en el intestino del transmisor.
6. Mencionar las estrategias de control químico y biológico como alternativas para la eliminación de transmisores.
7. Brindar información sobre la virulencia de aislados mexicanos de *T. cruzi*, para entender el comportamiento de la enfermedad de Chagas.
8. Describir los principales grupos genéticos de *T. cruzi* y su asociación con la clínica.
9. Mencionar las medidas de diagnóstico y tratamiento útiles para la enfermedad de Chagas.

III. Descubrimiento de la enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas fue nombrada en honor a su descubridor: el bacteriólogo brasileño Carlos Ribeiro Justiniano Chagas (1879-1934) quién en 1908 realizaba una campaña contra la malaria en el estado de Minas Gerais, Brasil. Comenzó el estudio y disección de unos insectos hematófagos que solían picar a la gente en la cara, dentro de ellos encontró numerosos parásitos localizados en el intestino grueso y los llamó *Trypanosoma cruzi* en honor a su tutor: Oswaldo Cruz (médico y bacteriólogo) (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018; Pino-Marín *et al.*, 2021). Con estos insectos, logró infectar animales de laboratorio, y detectó a los tripanosomas en su sangre días después de que estos fueran picados por los insectos. A pesar de estar seguro de haber descubierto al agente etiológico de una enfermedad, no sabía de qué enfermedad se trataba, esto lo descubrió tiempo después, en 1909 cuando examinó a una niña de 2 años llamada Berenice que presentaba síntomas como: fiebre, agrandamiento (megas) en órganos como el bazo e hígado (hepatoesplenomegalia), edema facial (hinchazón) y ganglios linfáticos inflamados. Al examinar su sangre, se encontró que había una gran cantidad de organismos con una morfología similar a la de los parásitos con los que se habían infectado los animales de laboratorio (monos tití), con lo cual pudo describir la fase aguda de la enfermedad y finalmente asociar la infección con síntomas crónicos (Lidani *et al.*, 2019; Jansen *et al.*, 2020; Pino-Marín *et al.*, 2021). Berenice, su primera paciente, permaneció asintomática y nunca desarrolló la fase crónica sintomática de la enfermedad, no obstante, se confirmó que estuvo infectada con este parásito a lo largo de su vida cuando se le extrajo sangre para aislar al parásito como parte de

los estudios clínicos en los que fue incluida a la edad de 55 y 71 años. Finalmente, Berenice murió a los 73 años por causas ajenas a esta enfermedad (Araujo-Jorge *et al.*, 2017; Lidani *et al.*, 2019; Buckner, 2021). Posteriormente, el Dr. Chagas pudo definir el ciclo silvestre de la enfermedad en el año 1912, cuando descubrió que el armadillo era un reservorio natural del parásito y en el mismo ecotopo encontró que el triatomino *Panstrongylus geniculatus* se encontraba infectado con el parásito (Jansen *et al.*, 2020). Con el tiempo se descubrieron más animales que podrían ser reservorios naturales y que se encontraban presentes en ambientes silvestres, proporcionando evidencia de un ciclo enzoótico (enfermedad que involucra a una o más especies de animales en determinado territorio, por causa o influencia local) de *T. cruzi*. Existieron otros investigadores que hicieron grandes aportes al descubrimiento de la enfermedad, por ejemplo, la forma de amastigote de *T. cruzi* fue descrita por el patólogo brasileño Gaspar de Oliveira Vianna, los mecanismos de transmisión de *T. cruzi* fueron determinados por el parasitólogo francés Alexandre Joseph Émile Brumpt (Homem-Pittella, 2018; Gutiérrez-Soto, 2019). Tras la muerte de Carlos Chagas, Evandro Chagas (hijo de Carlos Chagas) y Emmanuel Dias (alumno y asistente de Chagas) establecieron el carácter endémico y crónico de la enfermedad (Araujo-Jorge *et al.*, 2017; Lidani *et al.*, 2019), además, Evandro Chagas, Emmanuel Dias y Magarinos Torres propusieron el nombre "Signo de Romaña" para reconocer el síntoma del complejo oftálmico, este último está presente durante la fase aguda de la enfermedad. En 1943 se creó el centro de investigación de Bambuí en Brasil, para dar difusión del conocimiento que se tenía sobre la epidemiología, prevención de la enfermedad y la cardiopatía de la

enfermedad de Chagas (Beucler *et al.*, 2020). Más adelante, Brener demostró que la enfermedad de Chagas producida de forma experimental se podía curar, esto permitió una mayor investigación para el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad, así como para el estudio de un posible tratamiento. El Nifurtimox fue el primer fármaco que se utilizó para tratar la enfermedad de Chagas y se fabricó comercialmente por Bayer en 1962, el benznidazol se comercializó a inicios de 1970 por Hoffmann-La Roche. Entre 1970 y 1980 hubo avances en el conocimiento sobre la inmunología e inmunopatología de la Enfermedad de Chagas (Sales-Junior *et al.*, 2017; Kawaguchi *et al.*, 2018). En el año 1983 se estableció un control para la enfermedad de Chagas en Brasil, estas iniciativas se extendieron a otros países endémicos y más recientemente también fueron creadas en países no endémicos como respuesta a la migración (Bello-Corassa *et al.*, 2017; Lidani *et al.*, 2019).



Figura 1. Cronología del descubrimiento de la enfermedad de Chagas. Investigadores que aportaron en el descubrimiento, sintomatología y mecanismos de transmisión.

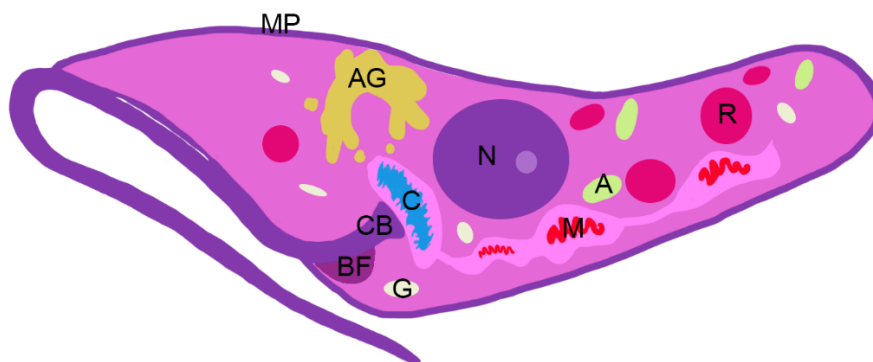
IV. *Trypanosoma cruzi*: el agente etiológico

Trypanosoma cruzi es el agente etiológico de la enfermedad de Chagas, es un parásito intracelular hemoflagelado que pertenece al orden Kinetoplastida, familia Trypanosomatidae; esta familia se caracteriza por la presencia de un flagelo y una sola mitocondria, que se extiende por todo el cuerpo celular (Lidani *et al.*, 2019; Gonçalves-Moreno *et al.*, 2019). La membrana plasmática de *T. cruzi* está compuesta por una bicapa lipídica cuyos principales componentes son proteínas, fosfolípidos y glucocálix, también hay presencia de ácido siálico asociado a glucopéptidos (un elemento importante en la interacción del parásito con los macrófagos del hospedero) (Rodríguez-Bejarano *et al.*, 2021).

En el citoplasma del parásito hay diferentes organelos (Fig.2): La mitocondria tubular simple, donde su apariencia varía según la fase del ciclo de vida en que se encuentra *T. cruzi*, presenta una doble membrana mitocondrial y está directamente relacionada con el cinetoplasto, una estructura característica de los organismos del orden Kinetoplastida, que contiene altas concentraciones del ADN extranuclear del parásito y también se le conoce como k-ADN. El flagelo, está compuesto por nueve pares de microtúbulos (distribuidos en forma de círculo) y dos microtúbulos centrales dentro de una matriz citoplasmática rodeada por una membrana, el cinetosoma o cuerpo basal es la continuación del flagelo y está unido al cinetoplasto por medio de filamentos proteicos, en la base del flagelo se encuentre el bolsillo flagelar que es una invaginación por medio de la cual el flagelo se implanta en el cuerpo celular y realiza actividades endocíticas y exocíticas. El parásito también

presenta glicosomas, que son estructuras esféricas o alargadas y son consideradas como un tipo de peroxisomas. El aparato de Golgi interviene en la glicosilación proteica, los reservomas que tienen proteasas y almacenan proteínas mediante su actividad endocítica (estos desaparecen durante la transformación de epimastogotes a tripomastigotes) y el acidocalcisoma que participa en la homeostasis y osmorregulación del pH (De Souza *et al.*, 2017). En cuanto al núcleo, éste puede presentar distintas morfologías, dependiendo del estadio del parásito. Según la posición en la que se encuentra el cinetoplasto en relación con el núcleo, es posible identificar tres estadios del parásito: amastigote, epimastigote y tripomastigote (Fig.3) (De Souza *et al.*, 2017; Gonçalves-Moreno *et al.*, 2019). El amastigote es la forma intracelular del parásito por lo que se localiza en los tejidos del huésped vertebrado, se multiplica por fisión binaria longitudinal. Está desprovisto del flagelo exterior, así como de la membrana ondulante, tiene forma redondeada y puede medir de 2,0 a 6,5 μm de diámetro, su cinetoplasto se localiza cerca del núcleo en una posición anterior. El epimastigote se sitúa en el intestino medio del vector (triatomino) y también se puede obtener al realizar cultivos axénicos. Su morfología celular es alargada, presenta un flagelo libre, tiene una membrana ondulante poco desarrollada y mide entre 20 y 40 μm incluyendo el flagelo, su cinetoplasto se encuentra anterior al núcleo y también se replica por fisión binaria longitudinal. Los tripomastigotes no se replican, son extracelulares, poseen una membrana ondulante y se localizan en los hospederos invertebrados (vectores) y también en los vertebrados (animales reservorios y humanos). El tripomastigote metacíclico se localiza en los tubos de Malpighi (porciones finales del intestino en

los insectos) del vector por lo que se observa también en sus heces, tiene una forma alargada y un flagelo corto, mide alrededor de 17 μm , su núcleo es grande y su cinetoplasto está en una posición posterior terminal. El tripomastigote sanguíneo está presente en la sangre y otros fluidos corporales (líquido cefalorraquídeo, linfa) de los huéspedes vertebrados. Posee un flagelo largo (es un tercio de la longitud total del parásito), alcanza a medir hasta 20 μm incluyendo al flagelo. Al igual que en el tripomastigote metacíclico, la posición del cinetoplasto está después del núcleo, es decir, en una posición posterior (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018; Gonçalves-Moreno *et al.*, 2019).



- | | |
|-----------------------|-------------------------|
| A- Acidocalcisoma | G- Glicosoma |
| AG- Aparato de Golgi | M- Mitocondria |
| BF- Bolsillo flagelar | MP- Membrana plasmática |
| C- Cinetoplasto | N- Núcleo |
| CB- Cuerpo Basal | R- Reservoma |

Figura 2. Organelos de *Trypanosoma cruzi*. Modificado de Martins *et al.*, 2012.

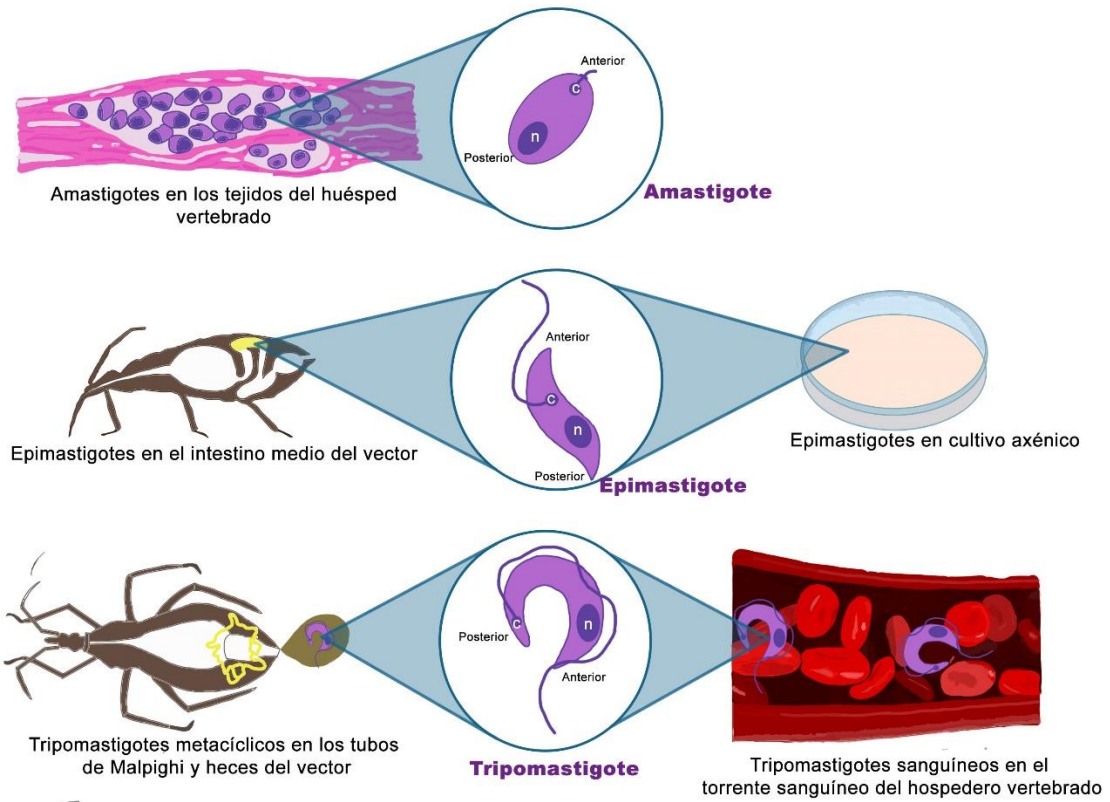


Figura 3. *Trypanosoma cruzi*. Localización y morfología de los estadios de *T. cruzi*. n: núcleo, c: cinetoplasto. Elaboración personal.

V. Ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*

El ciclo comienza cuando un triatomino infectado (adulto, ninfa, macho o hembra) pica al hospedero (vertebrado). Debido a que el vector ingiere una gran cantidad de sangre, éste deyecta sobre la superficie de la piel del humano u otra especie de mamífero y las heces son depositadas en la piel del hospedero, las cuales contienen tripomastigotes metacíclicos. Regularmente, la picadura causa escozor y esto conlleva a que el hospedero se frote en la zona afectada, y de este modo, el parásito puede penetrar la piel o mucosas (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018). Una vez que los tripomastigotes metacíclicos han penetrado la piel, pueden circular como tripomastigotes sanguíneos, pero también puede ocurrir una fagocitosis inducida, en la cual, los parásitos pueden ser endocitados por diversas células, incluidos los macrófagos (se da una evasión de la respuesta inmune gracias a las moléculas citotóxicas que libera el parásito) (Salazar-Schettino *et al.*, 2016; González *et al.*, 2018). Dentro de la célula huésped se forma una vacuola parasitófora, los tripomastigotes escapan de esa vacuola y se liberan al citoplasma, en donde posteriormente se transforman en amastigotes y se multiplican, esto ocurre dentro de todas las células del huésped, excepto en los eritrocitos porque carecen de purinas y estas son necesarias para los requerimientos de *T. cruzi*. Cuando los amastigotes se replican, provocan un crecimiento de las células infectadas ya que ocupan mayor espacio, luego pasan al estadio de tripomastigotes sanguíneos (Rojo-Medina *et al.*, 2018; González *et al.*, 2018). Los tripomastigotes sanguíneos lisan las células que los contienen y se liberan a la circulación, pueden viajar por los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo para invadir otras células (musculares y

ganglionares principalmente) en donde podrán multiplicarse de forma intracelular y también están disponibles para infectar vectores que se alimentan del huésped infectado (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018; Moretti *et al.*, 2019). Cuando un triatomino se alimenta de la sangre de un hospedero infectado, ingiere los tripomastigotes sanguíneos que llegarán a su estómago y posteriormente al intestino medio en donde se transformarán en epimastigotes, estos a continuación migran hacia el recto o intestino posterior del vector y ocurre la diferenciación de epimastigotes a tripomastigotes metacíclicos infecciosos que finalmente se liberarán en las heces del triatomino mientras este se alimenta de otro hospedero vertebrado. Este proceso de diferenciación que ocurre a lo largo del intestino del vector se llama metaciclogénesis. (Onyekwelu, 2019). En la Figura 4 se resume el ciclo de vida del parásito *Trypanosoma cruzi*.

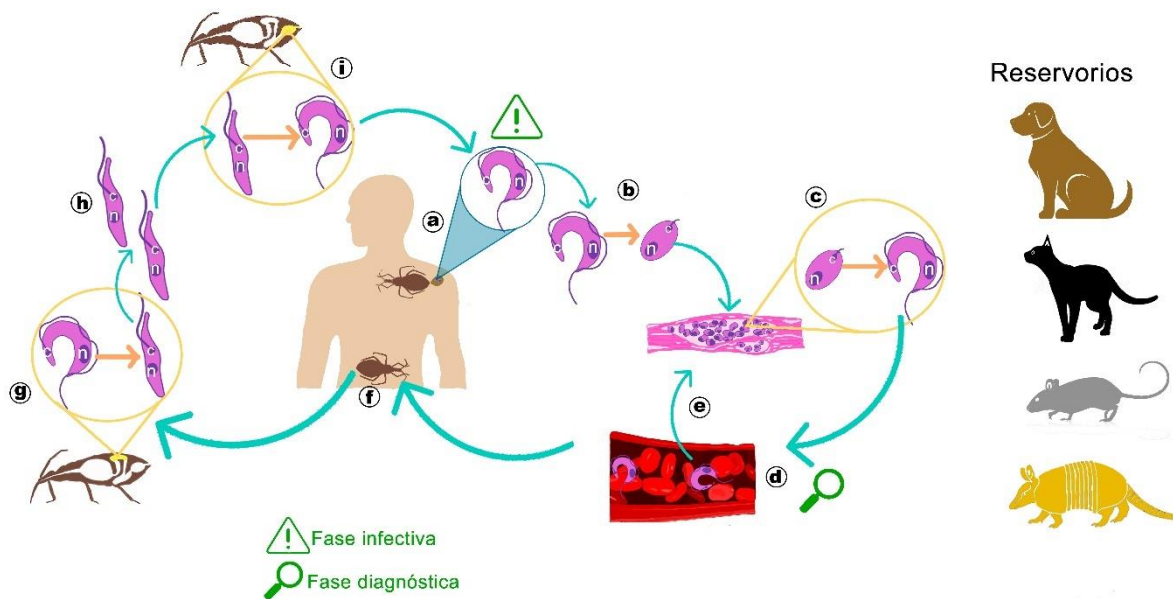


Figura 4. Ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*. a) El triatominio se alimenta del huésped y deyece, las heces contienen tripomastigotes metacíclicos que penetran la piel e infectan células, b) Dentro de las células, los tripomastigotes metacíclicos se transforman en amastigotes, c) En esta fase se multiplican por fisión binaria en los tejidos y se transforman en tripomastigotes sanguíneos, d) los cuales lisan las células que los contienen y entran en el torrente sanguíneo, e) estos pueden infectar otras células y transformarse en amastigotes, f) El triatominio se alimenta con la sangre del huésped infectado e ingiere tripomastigotes sanguíneos, g) estos se transforman en epimastigotes en el intestino medio del vector, h) finalmente se multiplican en el intestino medio y migran hacia el recto del vector, i) En el recto, se transforman en tripomastigotes metacíclicos y se liberan en las deyecciones del triatominio. Elaboración personal.

VI. Transmisores de *Trypanosoma cruzi*

Los insectos triatominos forman parte de la subfamilia Triatominae (Hemiptera: Reduviidae), compuesta por 149 especies que se encuentran distribuidas principalmente en el continente americano (De Fuentes-Vicente y Gutiérrez-Cabrera, 2020).

Los triatominos son insectos cuyo desarrollo comprende el huevo, cinco estadios ninfales y el imago o adulto (Fig. 5) (De Oliveira *et al.*, 2018). Son hematófagos y la mayoría se alimenta de sangre de mamíferos o aves, aunque existen algunos reportes sobre algunas especies que pueden alimentarse de sangre de reptiles o anfibios (De Oliveira *et al.*, 2018; Murillo-Solano *et al.*, 2021). También se ha reportado que algunas especies de triatominos pueden alimentarse de otras fuentes de alimentación por ejemplo: la savia de las plantas, azúcar de forma experimental, sangre consumida por otros insectos (cleptohematofagia), ingestión de heces de otros triatominos (coprofagia) o la succión de hemolinfa de otros triatominos (hemolinfagia) (Díaz-Albiter *et al.*, 2016; De Fuentes-Vicente y Gutiérrez-Cabrera, 2020). Tanto los machos como las hembras se alimentan de sangre durante los cinco estadios de ninfa y como adultos, variando la cantidad de sangre que ingieren según la especie y la etapa de vida en la que se encuentran (Viana-Sant'Anna *et al.*, 2017; De Fuentes-Vicente y Gutiérrez-Cabrera, 2020). Estos insectos por lo general son de hábitos nocturnos y durante el día permanecen en acinesia (sin movimiento) en sus refugios (grietas, entre hojas, debajo de la corteza de los árboles o basura), aunque a veces pueden salir a alimentarse durante el día en condiciones

adversas cuando llegan a alimentarse de reptiles (Antonio-Campos *et al.*, 2020; De Fuentes-Vicente y Gutiérrez-Cabrera, 2020).

Cuando pican a los hospederos humanos durante la noche, lo hacen en partes descubiertas del cuerpo que están frecuentemente expuestas (por eso se cree que tienen preferencia por picar en la cara) y las picaduras son indoloras debido a que la saliva de los triatominos tiene una acción anestésica y anticoagulante. (Viana-Sant'Anna *et al.*, 2017; Rojo-Medina *et al.*, 2018). En ausencia de luz, estos insectos pueden percibir señales químicas de sus huéspedes por ejemplo: el dióxido de carbono, ácido isobutírico, 1-octen-3-ol de amoníaco y ácido L-láctico (De Fuentes-Vicente y Gutiérrez-Cabrera, 2020). Por otro lado, diversos estudios han demostrado que para los artrópodos hematófagos (que también incluyen, por ejemplo, mosquitos y garrapatas), el calor y el dióxido de carbono son los principales estímulos que intervienen en la búsqueda del hospedero, no obstante, se ha descrito que la atracción por dióxido de carbono no es tan importante en el caso específico de los triatominos (Antonio-Campos *et al.*, 2020; De Fuentes-Vicente y Gutiérrez-Cabrera, 2020). Diferentes estudios indican que la señal física más importante para los triatominos es el calor, actuando como una señal de orientación, ya que al tener una gran sensibilidad térmica, estos insectos son capaces de percibir la energía térmica de los hospederos, además, que esta señal también les permite localizar los vasos sanguíneos del huésped y con ello poder alimentarse de manera más eficiente (De Fuentes-Vicente y Gutiérrez-Cabrera, 2020).

Los hábitats que colonizan los triatominos suelen ser específicos y deben ofrecer protección microclimática y un fácil acceso a las fuentes de alimento, como consecuencia de que los triatominos se alimentan de sangre durante toda su vida y solo los adultos tienen alas, por eso las ninfas deben permanecer cerca de sus huéspedes vertebrados (Viana-Sant'Anna *et al.*, 2017). Los triatominos son capaces de tolerar una gran diversidad de ambientes, esto les permite tener una amplia distribución en el continente americano (De Fuentes-Vicente y Gutiérrez-Cabrera, 2020).

Los géneros más importantes desde el punto de vista epidemiológico son: *Triatoma*, *Rhodnius* y *Panstrongylus* (Pino-Marín *et al.*, 2021). En cuanto a las principales especies en América Latina, por el número de países donde se distribuyen se encuentran: *Triatoma infestans* (desde el norte de Argentina y Chile hasta el sur de Bolivia y Perú), *Rhodnius prolixus* (en países de América Central y países al norte de la cuenca del Amazonas), *Triatoma dimidiata* (desde el norte de América del Sur hasta América Central) (Fig. 6) (Bender *et al.*, 2020). Otras especies de vectores importantes son *Triatoma brasiliensis* y *Panstrongylus megistus* (Catalá *et al.*, 2017).

En un estudio en México, se reportó que 19 de las 31 especies mexicanas de triatominos invaden casas humanas y todas ellas están infectadas con *Trypanosoma cruzi* (Chico-Avelino, 2019). La especie *Triatoma phyllosoma* (Fig. 7) se ha reportado como un vector capaz de transmitir al parásito *T. cruzi*. Además, se describieron tres de las especies principales de triatominos: *T. longipennis*, *T.*

mexicana y *T. barberi*, las cuáles se localizan en sitios de asentamientos humanos, afectando e infectando con *T. cruzi*, tanto en comunidades rurales como urbanas. Por otro lado, se sabe que especies como *T. rubida* y *T. protracta*, presentan una domiciliación preferente por áreas urbanas. Lo anterior demuestra que los triatomíneos se han urbanizado en varias regiones, poniendo de manifiesto que tienen una alta tolerancia a los hábitats modificados por humanos (Chico-Avelino, 2019; Morales-Moran *et al.*, 2021).

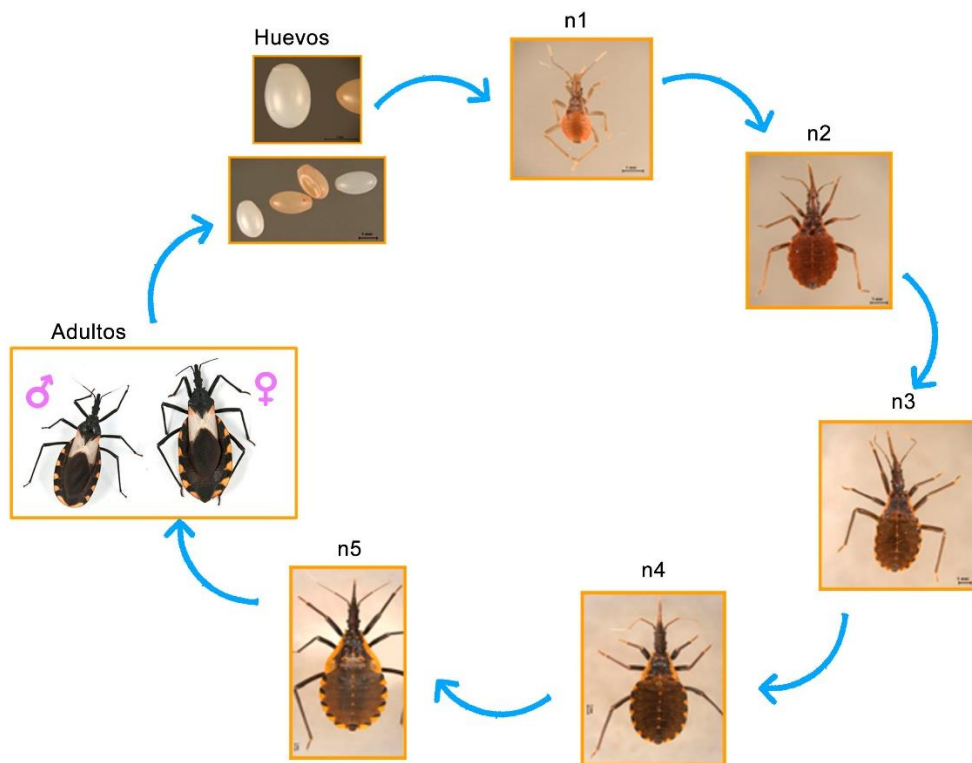


Figura 5. Ciclo de vida de los triatominos. Vectores de *Trypanosoma cruzi*, su desarrollo comprende el huevo, cinco estadios ninfales (n1-n5) y el adulto hembra o macho. Elaboración personal.



Figura 6. Localización de las principales especies de triatominos en América Latina: *T. infestans*, *R. prolixus* y *T. dimidiata*. Elaboración personal.



Figura 7. *Triatoma phyllosoma*, insecto hematófago perteneciente a la subfamilia Triatominae, vectores de *T. cruzi* endémicos de México.

VII. Interacción *T. cruzi*-vector (Intestino del transmisor)

La viabilidad, desarrollo y multiplicación del parásito dependen de su capacidad para invadir y perdurar dentro del insecto vector, esto se ve influenciado por interacciones fisiológicas y bioquímicas con el triatomino (De Oliveira *et al.*, 2018; Pimentel-Melo *et al.*, 2020).

Se han investigado los efectos que podría tener *T. cruzi* en los triatominos. Entre los principales aspectos abordados se encuentran el desarrollo de la etapa larvaria (ninfas), su comportamiento, su ubicación en el intestino, el sistema inmunológico y la microbiota asociada. En cuanto al desarrollo en las ninfas, no se encontró que el parásito tuviera un efecto sobre el desarrollo de las mismas, las tasas de mortalidad tampoco se vieron afectadas (en condiciones óptimas). Se ha encontrado también que la concentración de metabolitos esenciales por los que compiten *T. cruzi* y el vector es un determinante de la capacidad de inanición y que el volumen de sangre que ingiere el triatomino es suficiente para compensar las pérdidas de metabolitos causados por la infección con el parásito. Debido a lo anterior, *T. cruzi* se clasifica como sub patógeno para el vector ya que no le ocasiona una enfermedad a su huésped, a diferencia de un patógeno verdadero. (De Oliveira *et al.*, 2018; Schaub, 2021). Por otro lado, en un estudio para evaluar si el parásito era capaz de modificar el comportamiento del vector en organismos adultos, se utilizaron chinches de las especies *Triatoma pallidipennis* y *T. longipennis* y dos aislados del parásito *Trypanosoma cruzi* (Chilpancingo y Morelos), se encontró que los parásitos eran más activos y tenían más probabilidades de detectar el olor

humano cuando estaban infectados, lo que sugiere que *T. cruzi* podría estar manipulando a los insectos vectores que coloniza (Ramírez-González *et al.*, 2019). En el intestino medio, el parásito no tiene efectos adversos sobre las membranas perimicrovillares, ni sobre las células de la pared intestinal, sin embargo, en el recto del vector, *T. cruzi* inserta su flagelo entre las capas de cera y en las almohadillas rectales, por lo que se sugiere que estas alteraciones podrían afectar los procesos de absorción de los triatominos. En esta zona también se presenta una fuerte colonización por parte de los parásitos, ocasionando que la composición del contenido rectal cambie, esto ocurre porque las proteasas de superficie de *T. cruzi* hidrolizan proteínas o péptidos del contenido rectal (Schaub, 2021). En el estómago la hemólisis de los eritrocitos y en el intestino medio la digestión de proteínas por la catepsina B (principal enzima digestiva) no se ven afectados por el parásito, pero la actividad de la enzima catepsina D en el intestino medio si se ve afectada por la presencia de *T. cruzi*, ya que se intensifica después de que el triatomino ingirió sangre infectada con el parásito, en comparación con insectos que no han sido infectados (Ouali *et al.*, 2021).

En relación con los efectos sobre el sistema inmunológico se ha encontrado que la ingestión de tripomastigotes estimula la respuesta inmunológica en el intestino del triatomino *Rhodnius prolixus*, pues la expresión de los genes de lisozimas, defensinas y óxido nítrico sintasa aumentan después de la ingestión de sangre infectada, estableciéndose que esto puede ser en parte una reacción de defensa general contra los microorganismos. En general, la respuesta inmune de los insectos incluye respuestas celulares (hemocitos) y humorales como la generación

de profenoloxidasa (PPO), cascadas de coagulación de la hemolinfa, especies reactivas de oxígeno (ROS), especies reactivas de nitrógeno (RNS) y péptidos antimicrobianos (AMPs) (Díaz-Garrido *et al.*, 2018; Pimentel-Melo *et al.*, 2020). Los triatomíneos utilizan tres procesos de destrucción contra los parásitos en general: fagocitosis, formación de nódulos y encapsulación y las vías de señalización que ocurren en la respuesta inmune de los triatomíneos son: IMD, Toll y Jak-STAT (Zumaya-Estrada *et al.*, 2018). En el triatomíneo *Triatoma infestans* se muestran efectos causados por la infección con *T. cruzi* debido a que hay un desarrollo de hongos y bacterias que no se desarrollan normalmente en los vectores que no están infectados con el parásito, denotando una inmunosupresión en el intestino (Schaub, 2021).

Sobre la microbiota de los triatomíneos y cómo se ve afectada por la infección con *T. cruzi*, se realizó un estudio en el que se aisló la microbiota bacteriana presente en el intestino anterior y posterior del triatomíneo *Meccus pallidipennis* y se logró la identificación de 17 especies de bacterias pertenecientes a los géneros *Bacillus* y *Staphylococcus* principalmente. En este estudio no se encontraron diferencias en el número de especies bacterianas con relación al estado de infección de los triatomíneos (infectados o no infectados), sin embargo, se encontró que el índice de diversidad de Shannon-Weaver (índice que refleja que tan heterogénea es una comunidad) fue más alto en los insectos no infectados comparado con los que sí estaban infectados (Jiménez-Cortés *et al.*, 2020).

Por otro lado, también es preciso considerar el efecto que tiene el triatomino sobre *T. cruzi*. Respecto a este tema se ha estudiado el impacto que podrían tener los factores del estómago del vector (aglutininas y lisinas), el intestino medio y el recto (proteasas), los túbulos de Malpighi (metacicloogénesis), así como los microorganismos y los compuestos antimicrobianos que se producen en el tracto intestinal (Schaub, 2021). El tracto digestivo de los triatominos se divide en cuatro regiones: Intestino anterior, intestino medio anterior (estómago), intestino medio posterior y el intestino grueso (Pimentel-Melo *et al.*, 2020). En la saliva, se encontró la proteína sialidasa, la cual fue aislada en el vector *T. infestans* es capaz de lisar los tripomastigotes y epimastigotes derivados de cultivos celulares de *T. cruzi*. Otros factores presentes en el estómago son las aglutininas y las hemolisinas. Se sabe que estas determinan la susceptibilidad de las diferentes poblaciones de triatominos para infectarse con una cepa específica de *T. cruzi*. Además, se ha demostrado en ensayos *in vitro* que el factor hemolítico puede lisar la mayoría de los epimastigotes de la cepa Y de *T. cruzi* y en menor cantidad a los de la cepa Dm28c, y se ha sugerido que las lectinas participan en el desarrollo de cada etapa del parásito (Schaub, 2021).

En cuanto a los factores asociados con el intestino medio y el recto que podrían afectar al parásito, se sabe que las células del intestino medio tienen microvellosidades apicales cubiertas por membranas perimicrovillares (los epimastigotes tienen un contacto íntimo con estas) y que las células rectales están cubiertas por una cutícula (el parásito se adhiere a esta y coloniza las almohadillas rectales)-Lo que se ha observado es que *T. cruzi* tiene cierta preferencia a adherirse

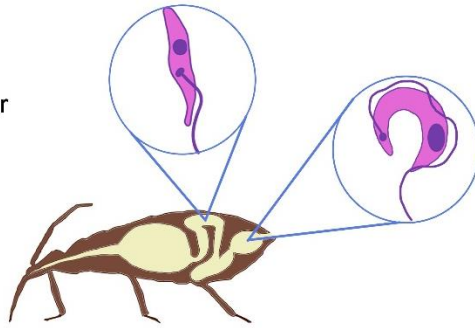
a las almohadillas rectales, lo cual tiene una base fisiológica o mecánica y ha sido demostrado por medio de estudios *in vitro*, donde se halló que mientras mayor sea la fijación del parásito en el tracto intestinal del vector, se potenciará la transformación de epimastigotes en tripomastigotes. Respecto a los efectos que podrían tener las proteasas sobre *T. cruzi*, se sabe que este parásito posee en su superficie un inhibidor de cisteína proteasa llamado “chagasina”, el cual puede actuar contra las catepsinas del triatmino, también se ha sugerido que los epimastigotes tienen mucinas específicas para protegerse en contra de las proteasas (Costa y Lima, 2016; Schaub, 2021).

Los efectos de pasar tiempos prolongados sin alimentarse (inanición) en triatominos provocan un cambio en el número de flagelados, reduce la densidad poblacional de los parásitos presentes en los triatominos, y que incluso pudiendo llegar a quedar solo el 1% de la población inicial. Se conoce que también que la inanición afecta la composición de la población de *T. cruzi* (las formas intermedias y de esferomastigotes normalmente están en un 2% de la población, pero durante un periodo de 2-3 meses de inanición, aumentan hasta el 20%) (Pimentel-Melo *et al.*, 2020; Schaub, 2021). Después de la ingestión de la sangre, hay un aumento en el número de epimastigotes en el intestino y esto se relaciona con la cantidad de sangre que ha ingerido el vector. Mientras en el recto ocurre lo contrario, pues cuando se realiza la excreción, un tercio de la población total se va con la orina, que contiene tripomastigotes metacíclicos y como consecuencia estos son incapaces de adherirse al tracto intestinal del vector (Schaub, 2021). En relación con los túbulos de Malpighi, ciertas investigaciones señalan que en esta zona hay factores que

ocasionan una inducción de la metacicloogénesis de *T. cruzi*, por ejemplo, un factor de la orina aumenta la metacicloogénesis en los epimastigotes. También se ha mencionado que un par de días después de que el triatmino se alimenta con sangre, la hemoglobina induce la metacicloogénesis en los parásitos que quedaron en el recto (Pimentel-Melo *et al.*, 2020). Por otra parte, los microorganismos presentes en el tracto intestinal del vector, tienen efectos sobre el parásito. Se han aislado cepas de la bacteria *Serratia marcescens* del estómago de *R. prolixus* y se encontró que dichas cepas producen el pigmento prodigiosina y pueden desarrollar filamentos que les permiten unirse a los epimastigotes para finalmente eliminarlos (Díaz *et al.*, 2016; Schaub, 2021). También se ha establecido que el desarrollo de *T. cruzi* es mejor en los insectos *R. prolixus* que tienen simbiosis, pero cuando se tiene una infección establecida, el desarrollo de los parásitos es mayor en los insectos aposimbióticos (es decir, con ausencia de simbiosis) (Salcedo-Porras *et al.*, 2020; Schaub, 2021). Por último, respecto a los compuestos antibacterianos de los triatminos, no se han investigado los efectos que podrían tener sobre el parásito, sin embargo ensayos *in vitro* se encontró que compuestos que no son parte de la respuesta humoral de los triatminos como por ejemplo la melitina, defensina, SB-37 (derivado de la cecropina-B), temporizin y dermaseptina, presentan actividad anti- *T. cruzi* (De Oliveira *et al.*, 2018; El-Dirany *et al.*, 2020). La Figura 8 resume las interacciones entre el parásito y el vector.

Defensas del triatomino

- *Intestino
- *Sistema inmune (celular y humoral)
- *Microbiota



Efectos de *T. cruzi* en el triatomino

- *Desarrollo
- *Comportamiento
- *Pérdida de metabolitos
- *Mala absorción
- *Incremento de lisozimas, defensinas y NO
- *Desarrollo de hongos y bacterias

Figura 8. Interacción de *Trypanosoma cruzi* con el vector. Las principales defensas del triatomino son utilizadas para contrarrestar los efectos de *T. cruzi*. NO= Óxido nítrico. Elaboración personal.

VIII. Control químico vs control biológico de transmisores

El control de la enfermedad de Chagas es importante para poder detener la transmisión de la enfermedad, esto mediante la reducción o eliminación del contacto entre el vector y el humano (Wilson *et al.*, 2020). En América Latina, la estrategia de control de la enfermedad de Chagas se ha sustentado principalmente en tratar de reducir las poblaciones de vectores triatominos, que por su distribución y conducta coinciden con asentamientos humanos; así como en estrategias que buscan prevenir posteriormente la recolonización de las zonas por medio de la vigilancia continua por parte de las comunidades y de los servicios de salud pública (Gorla y Hashimoto, 2017; Castro-Arroyave *et al.*, 2020). La eliminación de los insectos se ha logrado mediante campañas de fumigación residual en interiores (aspersión de insecticidas de acción residual) debido a que los insecticidas tienen una respuesta rápida en la eliminación de los vectores. Desde 1980, se han utilizado principalmente las formulaciones de piretroides en polvo humectable (WP) o concentrado en suspensión (SC) (Paz-Soldán *et al.*, 2016; Gorla y Hashimoto, 2017). Sin embargo, se ha observado que este tipo de insecticidas pueden presentar una baja eficacia debida a que el ingrediente activo se degrada rápidamente. Para resolver dicho problema, en un estudio se colocó el ingrediente activo con una formulación que lo protegería dentro de una microcápsula polimérica, observándose un efecto más duradero comparado con la formulación tradicional de concentrado en suspensión (Gorla y Hashimoto, 2017).

En el año 2000 en la región Salvador Mazza, en Argentina, se reportó una disminución en el control de *T. infestans* después de la aplicación de piretroides y se atribuyó a una resistencia del vector a esos insecticidas. En estudios posteriores, se encontró que los mecanismos de resistencia a los insecticidas de *T. infestans* incluían una penetración reducida en la cutícula del insecto lo cual disminuye la entrada del insecticida, un metabolismo mejorado en el insecto que aumentaba la degradación del insecticida y en la distribución geográfica de las poblaciones analizadas (frontera de Argentina y Bolivia) se ha encontrado, por investigaciones anteriores, individuos altamente resistentes a piretroides. También se halló en este mismo estudio, que estos vectores generalmente son susceptibles a los organofosforados, carbamatos y a los insecticidas de fenilpirazol (Flores-Ferrer *et al.*, 2017; Gorla y Hashimoto, 2017). Gracias a dichos resultados, se han utilizado pinturas insecticidas basadas en compuestos organofosforados en algunas localidades en Bolivia, donde se ha observado que las casas ya no presentaron colonización con *T. infestans*, incluso 3 años después de la aplicación de la pintura insecticida. Estas pinturas son formulaciones de lenta liberación que protegen a los insecticidas de la rápida degradación (Gorla y Hashimoto, 2017).

El desarrollo de la resistencia a los insecticidas puede ocurrir por factores genéticos y biológicos. Se piensa que dicha resistencia podría estar relacionada con el resurgimiento de enfermedades transmitidas por vectores, además de que podría amenazar el control de la enfermedad. Los principales mecanismos de resistencia a insecticidas son: la resistencia en el sitio blanco (el insecticida ya no se une a su objetivo), y la resistencia basada en enzimas de desintoxicación (aumentan

principalmente los niveles o actividad de esterasas, oxidasas o glutatión S-transferasas (GST), lo que evita que el insecticida llegue a su sitio de acción). Según un informe del Consejo Nacional de Investigación sobre estrategias y tácticas para el manejo de la resistencia a los pesticidas, la vigilancia de la resistencia es un paso esencial para poder manejarla, ya que, con base en los datos obtenidos, permite planificar programas de control, seleccionar plaguicidas adecuados, detectar resistencia en etapas tempranas y monitorear las estrategias de control (Chanda *et al.*, 2016).

Aunque aún hoy en día el control químico continúa siendo el método más utilizado en el control de los insectos, no es sostenible y también puede ser un riesgo para la salud de las personas y el ambiente. Es necesario implementar otras alternativas como el control biológico, que consiste esencialmente en utilizar organismos vivos para controlar las poblaciones de otro organismo. Referente a lo que se conoce sobre el control biológico en las poblaciones de los triatominos se han estudiado los efectos de algunas especies de arañas, chinches, avispa, hongos y bacterias. Se conoce que dichos organismos pueden disminuir las poblaciones de Triatominos, y por dichas características se les ha denominado “enemigos naturales” o “controladores biológicos” y no tienen efectos sobre otros organismos, la resistencia a este control es rara, el control es a largo término y puede ser permanente además de que no hay peligro de intoxicación para los humanos (Noya *et al.*, 2019).

En países de Centroamérica, Sudamérica y Asia, se han estudiado insectos entomófagos (que se alimentan de insectos) de los órdenes Ortóptera, Hemíptera,

Coleóptera, Díptera e Himenóptera para el control biológico de los triatominos y más recientemente, se describió que ácaros de la especie *Pimeliaphilus plumifer* pueden ser potenciales biocontroladores de triatominos (Marti *et al.*, 2017). Asimismo, la micro avispa *Telenomus fariai*, que es un parasitoide endófago (se alimenta desde dentro de su fuente alimenticia) de los huevos de algunos triatominos, mostró en el laboratorio que puede ser un potencial enemigo natural ya que es capaz de parasitar hasta el 60% de los huevos de *T. infestans* presentes (Noya *et al.*, 2019).

También se han obtenido buenos resultados experimentales con el uso de la bacteria gram positiva *Bacillus thuringiensis* sobre *Triatoma vitticeps* (García-Ramírez *et al.*, 2018). Otros microorganismos empleados para controlar a los triatominos son los hongos y respecto a esto, se ha demostrado que el hongo entomopatógeno (que puede causar una enfermedad al insecto) *Beauveria bassiana* puede controlar poblaciones de *T. infestans* debido a que tiene la capacidad de romper la cutícula del insecto (Mannino *et al.*, 2018). Del mismo modo, se ha experimentado con el aislado fúngico LF14 de *B. bassiana* y ha demostrado ser patógeno y virulento en poblaciones de *Rhodnius prolixus* y *Triatoma maculata* pues los estudios histopatológicos muestran que los conidios del hifomiceto invaden a los triatominos por el tegumento (Cazorla-Perfetti y Morales-Moreno, 2018). Además, se han estudiado otros hongos como lo son: *Gliocladium virens* que mostró un potencial entomopatógeno en ninfas y adultos de *Triatoma dimidiata*, mientras que el hongo *Metarhizium anisopliae* es capaz de matar las ninfas de la quinta etapa de *Meccus pallidipennis* (Flores-Villegas *et al.*, 2016; Barasa *et al.*, 2021). En general, se ha comprobado que el uso de hongos entomopatógenos es una

herramienta efectiva para el control de diferentes especies de triatomíneos porque provocan una disminución de la respuesta inmune de los insectos (Flores-Villegas *et al.*, 2016).

Como otra alternativa, se ha demostrado que las actinobacterias como *Nocardia* spp. y *Rhodococcus* spp. pueden ser utilizados para el control basados en paratransgénesis (uso de bacterias transgénicas para expresar moléculas que interfieren con el establecimiento y desarrollo de parásitos en insectos vectores) ya que al formar parte de la microbiota intestinal de los triatomíneos, es posible modificarlas genéticamente y que así expresen moléculas que afectan al parásito, pero no a los insectos (Jiménez-Cortés *et al.*, 2020).

IX. Virulencia de aislados Mexicanos de *T. cruzi*

Trypanosoma cruzi es un parásito que se reproduce de manera clonal y muestra una amplia diversidad genética y bioquímica (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019) dando origen a diversas cepas que se distribuyen en distintas zonas geográficas (Martínez-Cuevas, 2018). Los aislados tienen diferencias en su comportamiento biológico en estudios *in vitro* e *in vivo* que pueden explicar las presentaciones clínicas de la enfermedad (Pérez-España *et al.*, 2019). Este comportamiento se ha atribuido a múltiples causas como: factores ambientales, inmunidad del huésped, virulencia, patogenicidad, así como su presencia en diferentes especies de vectores y hospederos (Martínez-Cuevas, 2018).

La patogenicidad se define como “la capacidad de un microorganismo para causar daño en un huésped” (Martínez-Cuevas, 2018) y las variaciones de esta entre los aislados son debidas a que *T. cruzi* presenta una gran heterogenicidad genética, sin embargo, también se ha mencionado que pueden deberse al insecto vector, pues este puede modular la virulencia y el comportamiento del parásito, a los factores inmunológicos, genéticos, nutricionales y socioeconómicos del huésped humano porque pueden influir en la respuesta a la infección (Browne *et al.*, 2017; De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019). Esto implica que es necesario caracterizar las cepas de diferentes áreas para poder entender el comportamiento epidemiológico y clínico de la enfermedad (Pérez-España *et al.*, 2019).

La virulencia se define como “el grado en que causa daño un microorganismo en un huésped” (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019). Para determinar la virulencia de las

cepas de *T. cruzi* se han considerado parámetros como el período prepatente (tiempo transcurrido desde la infección hasta la detección de tripomastigotes en la sangre periférica del huésped, indica la tasa de replicación del parásito), la parasitemia (número de parásitos por mililitro de sangre del huésped vertebrado), el tropismo celular (diferentes cepas de *T. cruzi* muestran preferencia por algún tejido específico, esto se relaciona con características fisiológicas de las formas sanguíneas de las diversas cepas) y la mortalidad (porcentaje de ratones que murieron durante el curso de la infección) (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019).

Este parásito utiliza distintos mecanismos de virulencia para resistir al daño oxidativo, evadir la respuesta inmune humoral y para invadir las células del huésped (De Castro-Neto *et al.*, 2021). Esto puede realizarlo por acción de sus factores de virulencia que se definen como los “componentes que pueden dañar a un huésped” (Fig.9) (Jiménez *et al.*, 2019). Los tripomastigotes metacíclicos invaden las células del hospedero por acción de las proteínas similares a trans-sialidasa gp82, el complejo proteico similar a la mucina gp35 / gp50 y las proteínas de superficie asociadas a mucina MASPs, una vez que el parásito logra ingresar a la célula, las peroxidasas: TcGPXI, TcGPXII, TcAPX, TcCPX, TcMPX le permiten resistir el estrés oxidativo. Luego de multiplicarse, mientras está en una zona extracelular, *T. cruzi* puede evadir el sistema del complemento usando las glucoproteínas de tipo trans-sialidasa como T-DAF y CRP, la proteína gp160, la calreticulina TcCRT, la mucina y cruzipaina hasta que invade nuevas células por adhesión a la membrana usando la glicoproteína de superficie gp85, MASPs, TS (trans-sialidasa), mucina y cruzipaina (De Castro-Neto *et al.*, 2021). Las proteínas trans-sialidasas (TS) se han

considerado un factor de virulencia importante ya que tienen la capacidad de amortiguar la inmunidad de la célula huésped y también participan en la interacción entre el parásito y las células como en la invasión, el escape de la vacuola fagolisosómica y la diferenciación (Onyekwelu, 2019). Luego de que el parásito se libera de la célula infectada, puede infectar nuevas células usando la adhesión de sus proteínas de superficie P21 y TcMKV (De Castro-Neto *et al.*, 2021).

En general, los estudios de caracterización biológica permiten conocer el comportamiento de una cepa en un modelo animal para tratar de entender el cuadro clínico que ocasiona en el humano (Martínez-Cuevas, 2018). La identificación biológica y bioquímica de los diferentes aislados de *T. cruzi* permite entender las variaciones que hay en la relación parásito-hospedero y el distinguir componentes relevantes involucrados en esta relación, puede ser útil para el serodiagnóstico de la enfermedad (Ribeiro *et al.*, 2018; Zingales, 2018), es por eso que la caracterización de los aislados se vuelve también una condición necesaria para su estudio y control (Ribeiro *et al.*, 2018).

Dada la importancia de la caracterización biológica, es necesario conocer parámetros como el periodo prepatente, mortalidad/sobrevivencia, parasitemia promedio y tropismo de los diferentes aislados de *Trypanosoma cruzi*. Al respecto, en la Tabla 1 se mencionan diferentes estudios realizados con aislados mexicanos.

Tabla 1. Aislados de *T. cruzi* obtenidos en localidades de México.

Autor/ aislado	Hospedero	Localidad/ estado	Periodo prepatente (días)	Mortalidad/ Sobrevivencia (días)	Parasitemia promedio (tripomastigotes / ml)	Tropismo (%)
Tay et al., 1973 / Jojutla	<i>Homo sapiens</i>	Jojutla, Morelos	SD	SD	16 x 10 ⁶	corazón: 50.56 músculo: 35.31 esófago: 12.40 ganglios: 2 cerebro: 1.25
Tay et al., 1973 / Tetitlán	<i>Triatoma phyllosoma mazzottii</i>	Tetitlán, Guerrero	SD	SD	3.5 x 10 ⁶	corazón: 25.76 músculo: 10.74 esófago: 0.56 ganglios: 5.28 cerebro: 1.60
Tay et al., 1973 / Las Higueras	<i>Triatoma phyllosoma pallidipennis</i>	Las Higueras, Morelos	SD	SD	1.5 x 10 ⁶	corazón: 0.90 músculo: 12.34 esófago: 0.36 ganglios: 3.20
Tay et al., 1973 / La Mesa	<i>Triatoma barberi</i>	La Mesa, Michoacán	SD	SD	7 x 10 ⁶	corazón: 3.86 músculo: 3.56 esófago: 0.27 ganglios: 0.36
Tay et al., 1973 / El capulín	<i>Triatoma barberi</i>	El capulín, Michoacán	SD	SD	6.5 x 10 ⁶	corazón: 0.52 músculo: 4.55 esófago: 1.66 ganglios: 3.78
Tay et al., 1973 / Estanzuela	<i>Triatoma phyllosoma intermedia</i>	Estanzuela, Zacatecas	SD	SD	7 x 10 ⁶	corazón: 5.08 músculo: 8.23 esófago: 0.38 ganglios: 2.58
Salazar- Schettino et al., 1975 / Cocula	<i>Triatoma phyllosoma mazzottii</i>	Cocula, Jalisco	SD	SD	9.8 x 10 ⁷	corazón: 76.4 gastrocnemio: 5.2 esófago: 0.4 cerebro: 4 ganglio: 0.2 hígado, páncreas: 1.6 bazo: 0.6

						tiroides: 1.2
Salazar-Schettino et al., 1978 / Apodaca	<i>Homo sapiens</i>	Jalisco	6	21	2.5 x 10 ⁷	corazón: 100 músculo: 16 esófago: 6 cerebro: 5 hígado: 2.5 pulmón: 2
Salazar-Schettino et al., 1978 / Santa Catarina	<i>Triatoma barberi</i>	Santa Catarina, Jalisco	6	21-30	1.6 x 10 ⁷	corazón: 23.5 músculo: 4 esófago: 2.5 hígado, pulmón: 2
Salazar-Schettino et al., 1978 / Zacoalco	<i>Triatoma barberi</i>	Zacoalco, Jalisco	3	30	1.5 x 10 ⁷	músculo: 6 corazón: 2.5
Salazar-Schettino et al., 1978 / La Cruz	<i>Triatoma barberi</i>	La Cruz, Jalisco	9	30	1 x 10 ⁷	músculo: 14 corazón: 7 esófago: 2.5
Salazar-Schettino et al., 1987 / Miahuatlán	<i>Triatoma barberi</i>	Miahuatlán, Oaxaca.	SD	25	24 x 10 ⁶	corazón: 75 músculo: 73 esófago, pulmón: 4 hígado, bazo: 1
Salazar-Schettino et al., 1987 / Santo domingo	<i>Triatoma barberi</i>	Santo domingo, Oaxaca.	SD	15-28	8 x 10 ⁶	corazón, músculo: 100 esófago: 65 pulmón: 25 cerebro: 3 hígado: 2 bazo, páncreas, ganglio: 1
Salazar-Schettino et al., 1987/ Yucatán	<i>Homo sapiens</i>	Yucatán	SD	30	2 x 10 ⁶	corazón: 1
Salazar-Schettino et al., 1987 / EGV	<i>Homo sapiens</i>	Jalisco	SD	18	40 x 10 ⁶	corazón: 73 músculo: 70 pulmón: 5 cerebro: 4

						esófago, hígado: 3.5 bazo: 1
Aguilar-Díaz, 2004 / Querétaro	<i>Triatoma barberi</i>	La Cueva, Querétaro	SD	8	21 x 10 ⁶	SD
Aguilar-Díaz, 2004 / Tequesquitengo	<i>Triatoma pallidipennis</i>	Tequesquitengo, Morelos	SD	30	44 x 10 ⁶	SD
Aguilar-Díaz, 2004 / Xalapa	<i>Triatoma dimidiata</i>	Xalapa, Veracruz	SD	18	12 x 10 ⁶	SD
Mendoza-Rodríguez, 2015 / Morelos	<i>Meccus pallidipennis</i>	Morelos	18	59 días	1.08 x 10 ⁶	SD
Mendoza-Rodríguez, 2015 / Mor/Tb	<i>Triatoma barberi</i>	Morelos	17	100	3.9 x 10 ⁶	SD
Mendoza-Rodríguez, 2015 / Querétaro	<i>Triatoma barberi</i>	Querétaro	3	17	2.9 x 10 ⁷	SD
Mendoza-Rodríguez, 2015 / Qro/Mp	<i>Meccus pallidipennis</i>	Querétaro	3	29	4.2 x 10 ⁷	SD

SD: Sin Datos



Figura 9. Factores de virulencia de *T. cruzi*. Modificado de De Souza *et al.*, 2010.

X. Diversidad genética de *Trypanosoma cruzi*

La diversidad genética de *Trypanosoma cruzi* es ampliamente reconocida, actualmente se divide en siete unidades de tipificación discretas (DTU) denominadas TcI a TcVI y Tcbat, esta división fue reconocida en 2009 por un comité de expertos, el cual propuso este consenso para la nomenclatura intraespecífica de *T. cruzi* (Zingales, 2018). Las DTU son "conjuntos de poblaciones que están genéticamente más relacionadas entre sí que con cualquier otra población y que son identificables por un marcador genético, molecular o inmunológico común" (Martínez-Cuevas, 2018). Las DTU son unidades confiables de análisis para la epidemiología molecular y los estudios experimentales de la evolución, su comprensión aportará nuevos conocimientos para orientar la investigación y las intervenciones futuras contra esta enfermedad (Brenière *et al.*, 2016).

TcI está distribuida principalmente en la Amazonía, la región andina, América del Norte (México y Estados Unidos), países de Centroamérica y norte de Sudamérica (Colombia y Venezuela) (Zingales, 2018) y se transmite por medio de los vectores de los géneros *Rhodnius*, *Panstrongylus* y *Triatoma* (Brenière *et al.*, 2016), sus principales características clínicas son la miocardiopatía chagásica y meningoencefalitis en pacientes inmunocomprometidos (Martínez-Cuevas, 2018; Jiménez *et al.*, 2019).

TcII predomina en el este y centro de Brasil (Zingales, 2018) y en el centro y sur de América del Sur (Ribeiro *et al.*, 2018), está presente en los vectores *Triatoma infestans*, *Panstrongylus megistus* y entre las formas clínicas de la enfermedad que

ocasiona se encuentran la cardiomiopatía y los megasíndromes digestivos (Brenière *et al.*, 2016; Jiménez *et al.*, 2019).

En el caso de TcIII, esta variante se encuentra desde el noreste de Venezuela hasta Argentina donde es transmitida por *Panstrongylus geniculatus*, *Panstrongylus lignarius* y *Triatoma rubrovaria* (Brenière *et al.*, 2016). Esta DTU es rara en humanos y está prácticamente ausente en las infecciones crónicas; sin embargo se ha reportado en casos agudos en la Amazonía brasileña (Zingales, 2018).

TcIV se localiza en América del Norte y del Sur, es el agente secundario de la enfermedad de Chagas en Venezuela y se han reportado casos de brotes orales en la Amazonía brasileña (Zingales, 2018), está presente en los vectores de género *Rhodnius*, *Panstrongylus* y *Triatoma* (Brenière *et al.*, 2016). En la actualidad, se han reportado casos de transmisión congénita con todas las DTU excepto de TcIV en Argentina, Bolivia, Chile, Colombia y Paraguay (Ceballos-Pomares *et al.*, 2017).

TcV se ubica principalmente en el Cono Sur, el Gran Chaco y según reportes esporádicos, también en Colombia, Ecuador y Perú, también se ha registrado en el extremo Sur de Brasil (Zingales, 2018; Jiménez *et al.*, 2019). Este tipo de DTU es transmitida por el vector *Triatoma infestans* (Brenière *et al.*, 2016) y las formas clínicas de la enfermedad de Chagas que se presentan son cardiomiopatía y megasíndromes digestivos.

TcVI se extiende por el norte de Ecuador y Colombia, el Cono Sur y el Gran Chaco y se transmite por el vector *T. infestans*, las formas clínicas que se presentan en los

pacientes infectados con esta DTU son la cardiomiopatía y los megasíndromes digestivos (Brenière *et al.*, 2016; Jiménez *et al.*, 2019).

En cuanto a Tcbat, no se desarrolla en triatóminos, pero se ha hipotetizado que los cimícidos pueden ser vectores potenciales. Además, Tcbat se ha aislado de especies de Chiroptera (murciélagos) en Panamá, Colombia así como en el centro y sureste de Brasil (Zingales, 2018; Jiménez *et al.*, 2019).

En la Figura 10 se observa la localización de las DTUs de *T. cruzi* en el continente americano.

Actualmente, estudios de tipificación molecular de *T. cruzi* en *Meccus pallidipennis* recolectados en el municipio Tepecoacuilco en el estado de Guerrero, México, confirmaron que la cepa TcI está presente en esta región del país (Aparicio-Burgos *et al.*, 2021). Sin embargo, en otro estudio de caracterización molecular de las cepas identificadas en el vector *T. dimidiata* en el estado de Veracruz, se encontró que TcI representaba solo el 27% de las cepas identificadas y se reportó por primera vez la presencia de las cepas TcII, TcIII, TcIV y TcV con una frecuencia del 13 al 27% de cada una, sugiriendo que en México existe una mayor diversidad de DTU de *T. cruzi* que la estimada con anterioridad (Brenière *et al.*, 2016).

Recientemente, la optimización de técnicas de biología molecular de mayor sensibilidad como la PCR permitió caracterizar poblaciones parasitarias, ya que mediante la incorporación de nuevas secuencias de cebadores, PCR anidadas (PCR-Nested), inicios de PCR a altas temperaturas (Hot-Start PCR), Taq

polimerasas asociadas a anticuerpo inactivante y sistemas de PCR en tiempo real, ha sido posible la identificación de DTUs de forma directa en pacientes con la enfermedad de Chagas inmunosuprimidos y en sangre periférica de niños con Chagas congénito o vectorial (Benatar *et al.*, 2021).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y localización de las Unidades de Tipificación Discretas de *T. cruzi*

DTU	Características clínicas	Localización
TcI	Miocardopatía chagásica y meningoencefalitis	Amazonía, América del Norte, Centro y Sur.
TcII	Cardiomiopatía y megasíndromes digestivos	Brasil y Cono Sur
TcIII	Rara en humanos	De Venezuela hasta Argentina
TcIV	Casos de brotes orales en la Amazonía brasileña	América del Norte y del Sur
TcV	Cardiomiopatía y megasíndromes digestivos	Cono Sur, Gran Chaco
TcVI	Cardiomiopatía y los megasíndromes digestivos	Ecuador, Colombia, Cono Sur y el Gran Chaco
Tc bat	Presente en murciélagos	Panamá, Colombia y Brasil

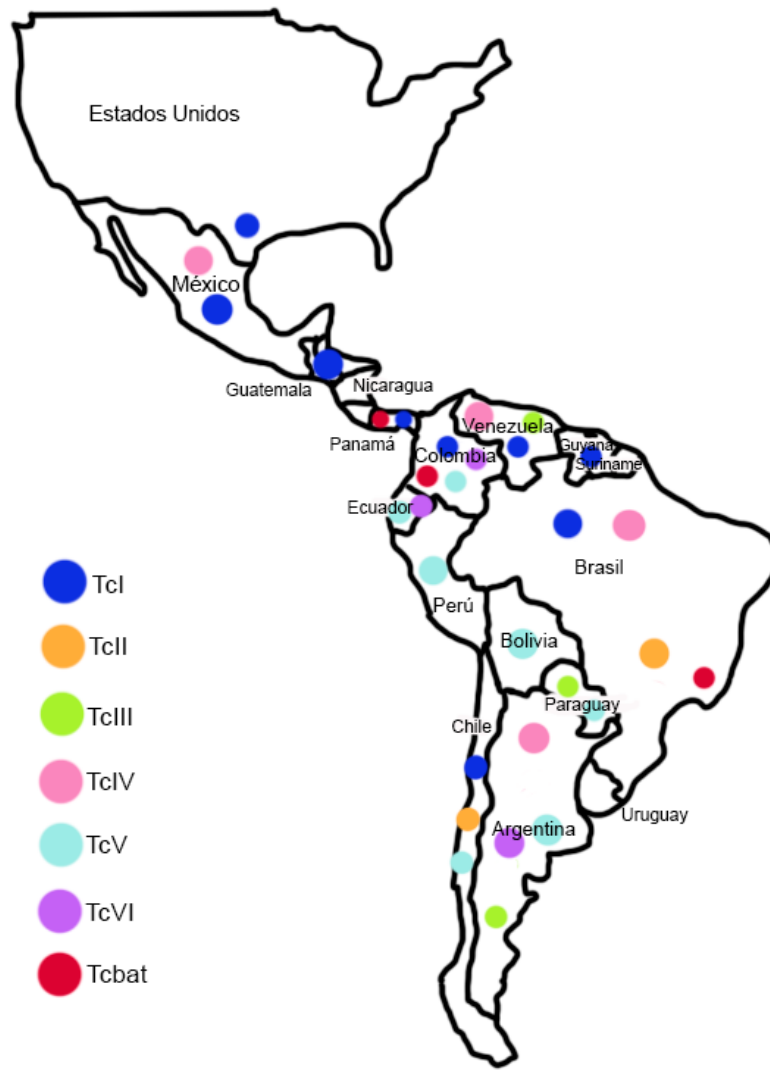


Figura 10. Localización de las DTUs de *T. cruzi* en el continente americano. Modificado de Zingales, 2018.

XI. Respuesta inmune y vacunas

En la fase aguda de la enfermedad, la respuesta inmune innata es crucial para eliminar al parásito. Los receptores tipo Toll (TLRs) son los principales mediadores de dicha respuesta; estas proteínas transmembranales forman parte un grupo de moléculas denominadas receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), las cuales reconocen patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs). Entre los PAMPs detectados en *T. cruzi* se encuentran las glicoproteínas parecidas a mucinas (GPI-mucinas), ubicadas en la membrana celular de los tripanosomátidos; las GPIs presentes en tripomastigotes son reconocidos por TLR2, el cual actúa como inmunorregulador. En el parásito se encuentran también los glicoinositolfosfolípidos (GIPLs), reconocidos por TLR4; los ratones que no expresan TLRs desarrollan altos niveles de parasitemia y mortalidad, además de una baja producción de citocinas. TLR9, otro receptor tipo Toll capaz de reconocer el ADN del parásito, es crucial para establecer una respuesta Th1 (Cristovao-Silva et al., 2021).

Los macrófagos, las células dendríticas y las células *natural killer* (NK) activan la respuesta inflamatoria, y se produce un incremento en la producción de citocinas como IL-12, TNF- α e IFN- γ , además de las quimiocinas (proteínas auxiliares en la migración de leucocitos) CCL2, CCL3, CCL4 y CXCL10 (Boscardin et al., 2010).

Conforme la infección progresa, se producen anticuerpos, linfocitos T CD8+ (citotóxicos) y linfocitos T CD4+ (respuesta tipo Th1), además de altos niveles de IFN- γ . Algunos estudios con pacientes en fase aguda señalan en esta etapa un aumento de citocinas proinflamatorias involucradas en la resistencia a la infección por *T. cruzi*, como IFN- γ , TNF- α e IL-6. En contraste, la respuesta tipo Th2,

caracterizada por niveles aumentados de IL-4, se relaciona con la susceptibilidad a la enfermedad (Cristovao-Silva *et al.*, 2021).

La activación de NF- κ B y la producción de citocinas inflamatorias vincula la respuesta innata con la adaptativa; por otra parte, la producción de IL-12 en macrófagos, inducida por *T. cruzi*, interfiere en la producción de IFN- γ por activación de células NK y la inducción de una respuesta Th1. La IL-12 activa la producción de células NK y células T CD4+ y CD8+; junto con el IFN- γ y TNF- α , ambos tipos celulares estimulan la producción de óxido nítrico (NO), el cual contribuye al control de la división intracelular del parásito y a su eliminación (Boscardin *et al.*, 2010).

Por su parte, el parásito produce moléculas que le permiten evadir el sistema inmune; por ejemplo, la enzima cruzipaina bloquea la activación de NF- κ B, lo cual conduce a una disminución en la producción de IL-12 por macrófagos. La transialidasa, considerada un factor de virulencia, limita la respuesta proinflamatoria durante la presentación de antígenos y estimula la respuesta antiinflamatoria mediante la producción de IL-10, favoreciendo la infección y la persistencia del parásito en los tejidos (Freire-de-Lima *et al.*, 2015). Asimismo, las mucinas que el parásito secreta en su superficie participan en el reconocimiento por el hospedero y le permiten evadir la respuesta inmune; se ha demostrado que las mucinas protegen a *T. cruzi* de la acción de los anticuerpos y evitan la activación de los linfocitos T (Boscardin *et al.*, 2010; Cristovao-Silva *et al.*, 2021).

En algunos pacientes, la fase aguda termina cuando el sistema inmune controla exitosamente la parasitemia; sin embargo, otros evolucionan a la fase crónica. El que ocurra un resultado u otro depende de la capacidad de *T. cruzi* para evadir el sistema inmune y de la cepa que infecte al hospedero (Salazar-Schettino *et al.*, 2016).

En la fase crónica se presenta una respuesta Th1, con alta producción de IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-6, IL-9 e IL-12. En contraste, existe un bajo nivel de citocinas de la respuesta Th2: IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 en pacientes con sintomatología cardíaca o digestiva. Citocinas proinflamatorias como TNF- α e IFN- γ participan directamente en la patología cardíaca crónica de la enfermedad de Chagas. Al respecto, se ha propuesto emplear las concentraciones de algunas citocinas, entre ellas TGF- β , IL-1 β y TNF- α , como biomarcadores de fibrosis en el miocardio. La expresión de IL-6 también es mayor en pacientes con la forma cardíaca de la enfermedad que en pacientes con la forma indeterminada, quienes principalmente expresan IL-10. La respuesta inmune tipo 1, además de ser importante en la fase aguda, resulta crucial en el desarrollo de la fase cardíaca de la enfermedad (Salazar-Schettino *et al.*, 2016).

Durante la cardiopatía crónica se presenta un proceso inflamatorio crónico, mediada principalmente por TGF- β , con presencia de focos inflamatorios que generan hipertrofia en los miocitos e intensa fibrosis, con progresivo deterioro en la función cardíaca (Salazar-Schettino *et al.*, 2016).

En los casos de cardiopatía chagásica se observa miocarditis, que conduce a un deterioro de la función contráctil y dilatación en las cuatro cámaras del corazón. Asimismo, se ha reportado aneurisma apical ventricular izquierdo, anormalidades en el movimiento de la pared, destrucción de células del miocardio, fibrosis, edema e infiltrados mononucleares (Rassi *et al.*, 2010).

En casos crónicos digestivos (megaesófago y megacolon) se ha reportado destrucción de los ganglios autonómicos; las manifestaciones pueden variar desde desórdenes en la motilidad hasta acalasia. Los pacientes con megaesófago muestran un mayor riesgo de cáncer en este órgano; en el megacolon se presenta

constipación, que conduce a un fecaloma, vólvulo e isquemia; el sigmoide y el recto se encuentran dilatados en casi todos los casos de megacolon (Pérez-Molina y Molina, 2018).

Las vacunas podrían ayudar al control de la infección y la patología de la enfermedad. Las moléculas que podrían ser candidatas para el avance de las vacunas anti-*T. cruzi* deberían tener ciertas características, por ejemplo: expresarse en todos los estadios de *T. cruzi*, conservarse y expresarse en sus distintas cepas y ser cruciales para el desarrollo y sobrevivencia del patógeno (Bivona *et al.*, 2020). Tal es el caso de la enzima cruzipaína que se ha considerado como un blanco para el desarrollo de vacunas profilácticas, esto es debido a que se encuentra en las tres principales etapas de desarrollo de *Trypanosoma cruzi* en todas las cepas probadas y es crucial para lograr la internalización en las células del hospedero, en los estudios realizados con estas vacunas, se halló que la respuesta inmunitaria se caracterizó por la presencia de anticuerpos específicos de cruzipaína, se observó una reducción de la parasitemia en la etapa aguda, así como una disminución del daño en tejidos durante la etapa crónica de la enfermedad (Bivona *et al.*, 2020; García-Huertas y Cardona-Castro, 2021). Otro ejemplo es la molécula Tc52, una glutatión S-transferasa muy importante para la supervivencia de *T. cruzi* que se expresa durante todas sus fases de desarrollo pero principalmente en las etapas replicativas: epimastigote y amastigote. La inmunización basada en esta molécula mostró defensa contra la infección gracias a que permitió la producción de anticuerpos anti-Tc52, los cuales evitaron la infección de células *in vitro*, además

favorecieron la lisis de tripomastigotes por medio de la activación del sistema del complemento (Matos *et al.*, 2017).

En el estudio de Bivona *et al.*, se demostró que la enzima prolil oligopeptidasa Tc80 podría ser candidata para usarse cómo vacuna ya que se expresa en el tripomastigote sanguíneo y amastigote y permite la invasión a las células del hospedero debido a que participa en la degradación de la matriz extracelular, colágeno y fibronectina. La inmunización con esta molécula resultó en una fuerte respuesta inmune humoral y celular, los anticuerpos anti-Tc80 provocaron inhibición enzimática y lisis de tripomastigotes por activación del sistema complemento. Además, estas vacunas provocaron una disminución en la carga parasitaria durante las fases aguda y crónica, ocasionaron un aumento de la supervivencia de los ratones enfermos y evitaron los daños que se desarrollan en la fase crónica de la enfermedad (Bivona *et al.*, 2020).

Es necesario considerar y resolver las distintas variables relacionadas con la producción de vacunas contra *Trypanosoma cruzi* como: el protocolo de inmunización, modelo de infección y criterios para valorar su eficacia, esto debido a que la falta de uniformidad en estas variables, representa un obstáculo para avanzar en el desarrollo de las vacunas (Bivona *et al.*, 2020).

XII. Diagnóstico y Tratamiento

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas se compone de la fase aguda y la fase crónica. La fase aguda suele ser asintomática, pero en caso de presentar síntomas, estos incluyen: fiebre prolongada, malestar general, y si la transmisión fue vectorial, en algunos casos se observa el sitio en donde la chinche picó al hospedero, pues se presenta un chagoma o signo de Romaña si este se localiza en las mucosas oculares (Pérez-Molina y Molina, 2018). Durante esta fase la parasitemia es alta, es por eso que el diagnóstico se realiza mediante la detección microscópica de tripomastigotes en sangre (Fig. 11) (Zingales, 2018; Pech-Aguilar *et al.*, 2020), esto se realiza con métodos parasitológicos directos como el de gota fresca (se examina en el microscopio una gota de sangre del paciente), gota gruesa o extendido (se hemoliza la sangre o se extiende la gota a lo largo del portaobjetos y se tiñe con Giemsa), también se pueden utilizar técnicas de concentración sanguínea como microhematocrito o pruebas de Strout (Salazar-Schettino *et al.*, 2016; Álvarez-Hernández *et al.*, 2018). Asimismo, se pueden utilizar métodos parasitológicos indirectos tal es el caso del hemocultivo y el xenodiagnóstico (uso de vectores de laboratorio libres de infección con el parásito) (Zingales, 2018).

La fase aguda dura de 4 a 8 semanas y la parasitemia disminuye después de 90 días, los síntomas de esta fase se resuelven de forma espontánea y posteriormente los pacientes pasarán a la fase crónica si no se les brinda tratamiento (Pérez-Molina y Molina, 2018). La fase crónica puede presentar dos formas, la indeterminada o asintomática y la determinada o sintomática (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018). La

forma indeterminada es aquella en la que no se presentan signos ni síntomas de la enfermedad (Pérez-Molina y Molina, 2018), mientras que en la forma determinada, los pacientes presentan afectaciones cardíacas o gastrointestinales (Alonso-Padilla *et al.*, 2019). La miocardiopatía chagásica crónica (CCC) es la manifestación clínica más frecuente y grave (Hines-Chaves *et al.*, 2019). Durante la fase crónica, la parasitemia es baja e intermitente por lo que las pruebas usadas para la fase aguda no son de utilidad, en cambio, el diagnóstico se confirma al demostrar la respuesta inmune que presenta el huésped ante el parásito mediante la detección de anticuerpos IgG anti-*T. cruzi* con pruebas serológicas como la inmunofluorescencia indirecta (IFI), hemaglutinación indirecta (HAI) y ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), la OMS recomienda que dos ensayos serológicos diferentes sean positivos para poder confirmar un diagnóstico de infección por *T. cruzi* (Salazar-Schettino *et al.*, 2016; Álvarez-Hernández *et al.*, 2018).

La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) es una prueba molecular que se basa en la amplificación de las secuencias de ADN de *T. cruzi* (Alonso-Padilla *et al.*, 2019), tiene una menor sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad debido a las variaciones en la carga parasitaria (Salazar-Schettino *et al.*, 2016); sin embargo, se ha reportado que esta prueba podría ser útil para confirmar el diagnóstico cuando la serología no sea concluyente y para monitorear el tratamiento (Pérez-Molina y Molina, 2018). Por otra parte, la PCR tiene altos índices de especificidad, lo cual permite utilizar esta herramienta con frecuencia en la investigación y el seguimiento de esta enfermedad (Delgado La O' *et al.*, 2016).

Además de las pruebas que se les realizan a los pacientes dependiendo de la fase de la enfermedad en la que se encuentran, en todos los casos se les debe realizar electrocardiogramas (ECG), telerradiografías de tórax en proyección posteroanterior (PA) y ecocardiogramas transtorácicos (ECO), todo esto con el fin de realizar una evaluación clínica (Salazar-Schettino *et al.*, 2016; Lidani *et al.*, 2019).

Para el tratamiento de esta enfermedad, el benznidazol y el nifurtimox son los únicos fármacos con eficacia probada (Kawaguchi *et al.*, 2018); sin embargo, su eficacia se reduce durante la etapa crónica de la enfermedad (Alonso-Padilla *et al.*, 2019). La duración del tratamiento es de 60 días, pero en algunos casos se producen reacciones adversas provocando intolerancia en algunos pacientes y el tratamiento debe administrarse sólo por 30 días (Salazar-Schettino *et al.*, 2016; Alonso-Padilla *et al.*, 2019). Estos medicamentos no existen comercialmente, están controlados por la Secretaría de Salud (Salazar-Schettino *et al.*, 2016) y en Estados Unidos, el nifurtimox no está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos pero puede obtenerse de los CDC (Centros para el control y prevención de enfermedades) (Meymandi *et al.*, 2018). Sin embargo, el tratamiento con estos fármacos presenta algunas desventajas, por ejemplo, son eficaces sólo durante la fase aguda de la enfermedad, presentan reacciones adversas que llevan al abandono del tratamiento y también, se ha descrito que el parásito puede desarrollar cierta resistencia a la actividad de estos fármacos (Alonso-Padilla *et al.*, 2019; García-Huertas y Cardona-Castro, 2021). Es por ello que, es necesario el uso de alternativas terapéuticas efectivas y seguras para el tratamiento de la enfermedad de Chagas (García-Huertas y Cardona-Castro, 2021). Se ha encontrado que las

estrategias que podrían ser útiles se encuentran la disminución de dosis y el reutilizar fármacos que tienen eficacia contra otros microorganismos (Kawaguchi *et al.*, 2018; Alonso-Padilla *et al.*, 2019).

Según datos clínicos y experimentales, la reducción de la dosis del benznidazol podría ser una opción para mejorar la seguridad y adherencia al tratamiento. También se ha mencionado que la administración intermitente de benznidazol podría funcionar como un nuevo programa de dosificación, esta alternativa está basada en los resultados obtenidos en un estudio realizado por Álvarez *et al.*, en el cuál, al evaluarse un esquema de administración con dosis intermitentes de benznidazol cada 5 días por 60 días en total, se obtuvieron bajas tasas de suspensión del tratamiento así como un perfil de seguridad favorable (Alonso-Padilla *et al.*, 2019).

En el caso de fármacos que sirven para otros microorganismos, se han realizado estudios relacionados con el posaconazol, que es un fármaco derivado del triazol utilizado para tratar infecciones fúngicas invasivas, sin embargo, también demostró tener una actividad anti-*T. cruzi* en los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados en ratones en etapas agudas y crónicas, pero en ensayos clínicos fase II, no exhibió la misma eficacia en humanos (Kawaguchi *et al.*, 2018; García-Huertas y Cardona-Castro, 2021). Otro derivado del triazol es el itraconazol, que mostró ser eficaz en la cura de la enfermedad *in vivo* en pacientes en etapa crónica y en ratones infectados con distintos genotipos de *T. cruzi* tanto en etapas agudas como en las crónicas (García-Huertas y Cardona-Castro, 2021).

Otro fármaco prometedor es el fexinidazol que originalmente fue registrado en 2018 como tratamiento para la enfermedad del sueño, pero que también fue eficaz al curar ratones con infecciones tanto agudas como crónicas y con cepas de distintas sensibilidades al benznidazol, además, presenta perfiles farmacológicos y toxicológicos prometedores, es por esto que se sometió a un estudio clínico fase II llamado NCT02498782 bajo la Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas DNDi en el cuál, se encontró que a dosis bajas, este fármaco presentaba gran eficacia, seguridad y tolerabilidad, sin embargo, se planean hacer más estudios en el futuro (Kawaguchi *et al.*, 2018; García-Huertas y Cardona-Castro, 2021).

Como terapia alternativa, se ha propuesto que la cisteína proteinasa cruzipaína se puede considerar como un blanco para el descubrimiento de nuevos fármacos y de vacunas debido a que tiene un papel fundamental en la replicación y diferenciación de *T. cruzi*, respecto a esto, se encontró que los derivados de vinilsulfona: K11777 y WRR-483 tienen una actividad inhibitoria irreversible en la cruzipaína y demostraron ser efectivos contra el parásito en estudios *in vitro* y también *in vivo* (Kawaguchi *et al.*, 2018).

Estos estudios mencionados, indican que existe una oportunidad para establecer otras opciones terapéuticas y ofrecer un mejor tratamiento contra la enfermedad de Chagas (García-Huertas y Cardona-Castro, 2021).

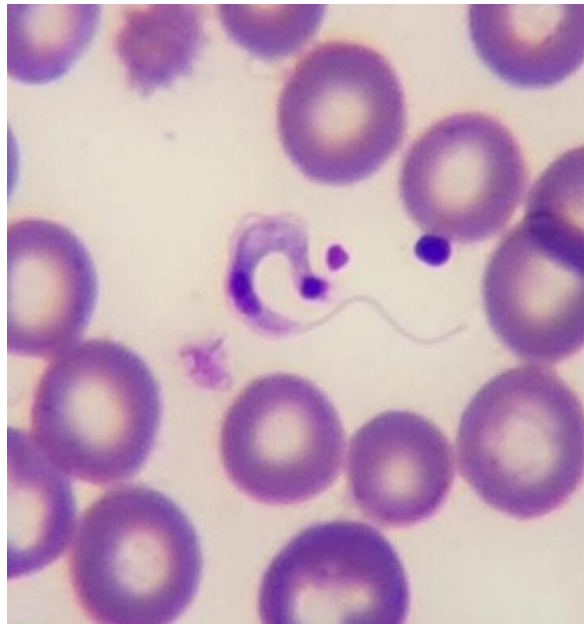


Figura 11. *Trypanosoma cruzi* al microscopio (40x).

XIII. Discusión

La información que se presenta en este trabajo monográfico resulta importante en la formación de los profesionistas de las áreas biomédicas, ya que se abordan temas significativos sobre la enfermedad de Chagas, la cuál es considerada un padecimiento poco conocido y subdiagnosticado.

El presente trabajo presenta diversos puntos sobre las generalidades clínicas y biológicas de esta enfermedad causada por el agente etiológico *Trypanosoma cruzi*.

La historia de la enfermedad data desde 1909, año en que su descubridor Carlos Chagas describió en Minas Gerais, Brasil, a unos insectos hematófagos que picaban a la gente en la cara, al infectar animales de laboratorio con estos insectos, detectó en su sangre parásitos a los cuáles llamó *T. cruzi*, desde entonces, múltiples investigadores han contribuido al estudio de esta enfermedad, aportando datos sobre la morfología del parásito, mecanismos de transmisión, carácter endémico y crónico de la enfermedad.

Trypanosoma cruzi posee organelos característicos como el cinetoplasto, membrana ondulante, flagelo, que permiten infectar a cualquier célula del cuerpo, a excepción de los eritrocitos. Con base en la posición del cinetoplasto en relación con el núcleo, se identifican tres estadios del parásito: amastigote, epimastigote y tripomastigote, cada uno de ellos tiene una morfología y localización específica.

El ciclo de vida del parásito es complejo debido a que tiene lugar en dos tipos de hospederos: vertebrados (humanos o mamíferos) e invertebrados (vectores

triatominos). En los hospederos vertebrados puede encontrarse en forma de amastigote dentro de los tejidos y como tripomastigote sanguíneo en la circulación sanguínea, mientras que, en los vectores triatominos, se encuentra en su intestino medio en la fase de epimastigote y como tripomastigote metacíclico en los tubos de Malpighi o el recto, esta es la forma infectante, por lo que, a través de las heces del triatolino, es capaz de infectar células del huésped vertebrado para continuar con su ciclo de vida.

Dado el ciclo de vida y las diferentes formas de *Trypanosoma cruzi*, es muy importante realizar un diagnóstico certero de la enfermedad, así como asociarlo a la etapa clínica que presenta el paciente.

Se conocen 149 especies de triatominos que son vectores del parásito *T. cruzi*, éstos tienen hábitos principalmente hematófagos, tienen hábitos nocturnos y presentan cinco estadios ninfales que pueden ser portadores del parásito. La interacción que tiene *T. cruzi* en el vector se da a nivel del intestino medio anterior y posterior, donde ocurre la transformación a epimastigotes y tripomastigotes metacíclicos, la cuál es la forma infectiva.

En este punto se han desarrollado múltiples estudios para describir esta interacción que es parte del ciclo de vida del parásito, actualmente se sabe que los triatominos poseen un sistema inmune compuesto por moléculas y células para defenderse del parásito, por el contrario, se ha establecido que *T. cruzi* puede resultar no patógeno para el vector y esto le permitirá continuar la cadena de transmisión.

Como se mencionó anteriormente, el control que se ha llevado de estos vectores ha sido principalmente con insecticidas, lo cual ha disminuido sus poblaciones, pero creado un fenómeno de resistencia, es por ello que se buscan alternativas como el control biológico, en donde se utilizan enemigos naturales o como la paratransgénesis, en donde se utilizan bacterias transgénicas.

En México se han aislado diferentes cepas de *Trypanosoma cruzi*, todas ellas con diferentes grados de virulencia y asociadas principalmente a la DTU TcI cuya principal manifestación clínica es daño al corazón (miocardiopatía) así como la meningoencefalitis, al respecto se enfatiza sobre la necesidad de caracterizar estos aislados por medio de la identificación del periodo prepatente, parasitemia, tropismo celular y mortalidad, para conocer el daño que pueda causar en los habitantes de cierta región.

La enfermedad de Chagas puede ser vista desde diferentes enfoques como el clínico, biológico y epidemiológico, para conjuntarlos e identificar los diferentes aspectos involucrados en su transmisión, lo cual será útil para las investigaciones e intervenciones futuras a realizarse en relación con esta enfermedad.

Por todo lo anterior resulta importante el conocimiento de la enfermedad de chagas, los vectores o triatomíneos y el agente etiológico *Trypanosoma cruzi*.

El conocimiento de la biología de *Trypanosoma cruzi* es de gran importancia para avanzar en el desarrollo de las vacunas, pues se sabe que las moléculas ideales para la inmunización son aquellas que se encuentren presentes en todos los

estadios, en distintas cepas del parásito y que sean fundamentales en su desarrollo y supervivencia, son herramientas que podrían ser muy útiles para el control de esta enfermedad por lo que es necesario continuar con la investigación tanto del parásito, como de la relación hospedero-parásito.

XIV. Conclusiones

El conocimiento de la biología y transmisión de *Trypanosoma cruzi* permite identificar los componentes de la enfermedad de Chagas. Actualmente, se estudia el parásito, la morfología de este, el transmisor, y aspectos como el diagnóstico y los tratamientos útiles para comprender las implicaciones de esta parasitosis.

Se debe considerar la Biología y el ciclo de vida de *T. cruzi*, la interacción de parásito-vector y el desarrollo tanto en el hospedero como en el vector para la vigilancia y el control epidemiológico de esta enfermedad.

La virulencia de los aislados de *T. cruzi* está directamente relacionada con la diversidad genética del parásito, lo cual puede influir en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas.

Para mejorar en el manejo de la enfermedad de Chagas en México, es necesario realizar una detección oportuna de los casos agudos de la enfermedad para brindar un tratamiento eficaz antes de que los pacientes presenten las complicaciones que ocurren durante la fase crónica, por lo que se deben optimizar los métodos de diagnóstico y los de tratamiento para poder también tratar la fase crónica de la enfermedad.

XV. Referencias

- Aguilar-Díaz, J. (2004). *Caracterización biológica e inmunoquímica de cuatro aislados de Trypanosoma cruzi* (tesis profesional, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, México).
- Alonso-Padilla, J., Cortés-Serra, N., Pinazo, M., Bottazzi, M., Abril, M., Barreira, F., Sosa-Estani, S., Jay, P., y Gascón, J. (2019). Strategies to enhance access to diagnosis and treatment for Chagas disease patients in Latin America. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 17(3), 145-157. DOI: 10.1080/14787210.2019.1577731
- Álvarez-Hernández, D., Franyuti-Kelly, G., Díaz-Lopez, R., González-Chávez, A., González-Hermosillo-Cornejo, D., Vázquez-López, R. (2018). Chagas disease: Current perspectives on a forgotten disease. *Revista Médica del Hospital General de México*, 81 (3), 154-164. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.09.010>
- Antonio-Campos, A., Alejandro-Aguilar, R., y Rivas, N. (2020). Unraveling the Importance of Triatomine (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae) Feeding Sources in the Chagas Disease Context. En: *Annals of the Entomological Society of America* (Vol. 114, pp. 48-58). DOI:10.1093/aesa/saaa045
- Aparicio-Burgos, J., Romero-Cortés, T., López-Ramírez, V., Reyes-Ríos, R. y Campos-Hernández, E. (2021). Evidencia molecular de la infección por *Trypanosoma cruzi* TcI en *Meccus pallidipennis* capturados en el municipio de Tepecuacuilco, Guerrero. *Salud Pública de México*, 63 (3), 332-334. DOI: <https://doi.org/10.21149/12053>
- Araujo-Jorge, T., Telleria, J. y Dalenz, J. (2017). History of the discovery of the American Trypanosomiasis (Chagas disease). En: Jenny Telleria, Michel Tibayrenc (Ed.), *American Trypanosomiasis Chagas*

Disease. Elsevier. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801029-7.00001-0>

Barasa, M.W., Kahuthia-Gathu, R., Mwangi, M. y Wanjohi, W. (2021). In Vitro Efficacy of Native Entomopathogenic Fungi Against Western Flower Thrips *Frankliniella Occidentalis* (Pergande) of Tomato in Kenya. *International Journal of Innovative Approaches in Agricultural Research*, 5(2), 194-202. DOI: 10.29329/ijjaar.2021.358.4

Bello-Corassa, R., Aceijas, C., Alves, P., y Garelick, H. (2017). Evolution of Chagas' disease in Brazil. Epidemiological perspective and challenges for the future: a critical review. *Perspectives in Public Health*, 137(5), 289–295. <https://doi.org/10.1177/1757913916671160>

Benatar, A., Danesi, E., Besuschio, S., Bortolotti, S., Cafferata, M., Ramírez, J., Albizu, C., Scollo, K., Baleani, M., Lara, L., Agolti, G., Seu, S., Adamo, E., Lucero, R., Irazu, L., Rodríguez, M., Poeylaut-Palena, A., Longhi, S., Esteva, M., Althabe, F., Rojkin, F., Bua, J., Sosa-Estani, S., Schijman, A. (2021). Prospective multicenter evaluation of real time PCR Kit prototype for early diagnosis of congenital Chagas disease. *EBioMedicine*, 28. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2021.103450>

Bender, A., Python, A., Lindsay, SW, Golding, N. y Moyes, C (2020). Modelling geospatial distributions of the triatomine vectors of *Trypanosoma cruzi* in Latin America. *PLoS neglected tropical diseases* , 14 (8), DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008411>

Beucler, N., Torrico, F., y Hibbert, D. (2020). A tribute to Cecilio Romaña: Romaña's sign in Chagas disease. *PLoS neglected tropical diseases*, 14(11), DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008836>

Bivona, A. , Alberti, A. , Cerny, N., Trinitario, S. y Malchiodi, E. (2020). Chagas disease vaccine design: the search for an efficient *Trypanosoma cruzi* immune-mediated

- control. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1866(5), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165658>
- Boscardin, S. V., Troccoli-Torrecilhas, A. C., Manarin, R. Revelli, S., Gonzalez-Rey, E., Rosito-Tonelli, R., Silber, A. M. (2010). Chaga's disease an update on immune mechanisms and therapeutic strategies. *Journal of cellular and molecular medicine*, 14 (6B), 1373-84. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01007.x
- Brenière, S. F., Waleckx, E., y Barnabé, C. (2016). Over Six Thousand *Trypanosoma cruzi* Strains Classified into Discrete Typing Units (DTUs): Attempt at an Inventory. *PLoS neglected tropical diseases*, 10(8). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004792>
- Browne, A., Guerra, C., Alves, R., Maia da Costa, V., Wilson, A., Pigott, D., Hay, S., Lindsay, S., Golding, N. y Moyes, C. (2017). The contemporary distribution of *Trypanosoma cruzi* infection in humans, alternative hosts and vectors. *Sci Data* 4 (170050). DOI: <https://doi.org/10.1038/sdata.2017.50>
- Buckner, F. (2021). The Tryp and the Pendulum. *EBioMedicine*, 64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103188>
- Castro-Aroyave, D., Monroy, M. C., y Irurita, M. (2020). Integrated vector control of Chagas disease in Guatemala: a case of social innovation in health. *Infectious diseases of poverty*, 9(1), 25. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00639-w>
- Catalá, S., Noireau, F., y Dujardin, J. (2017). Biology of Triatominae. En: *American Trypanosomiasis Chagas Disease*, 145–167. doi:10.1016/b978-0-12-801029-7.00007-1
- Cazorla-Perfetti, D. y Morales-Moreno, P. (2018). Susceptibilidad de ninfas IV de *Triatoma maculata* (Triatominae) a un aislamiento nativo de *Beauveria bassiana* s.l. (LF14) (Ascomycota), con aspectos

histopatológicos y ultraestructurales. *Saber, Universidad de Oriente*, 30, 284-292.

Ceballos-Pomares, J., Cuéllar-Rufino, S., Vazquez-Ortega, M., López-Dominguez, J., Romero-Cruz, V. y Calderón-Garcidueñas, A. (2017) Inmunología de la enfermedad de Chagas congénita. *Perinatología y Reproducción Humana*, 31 (3), 144-150. DOI: 10.1016/j.rprh.2018.01.001

Chanda, E., Thomsen, E., Musapa, M., Kamuliwo, M., Brogdon, W., Norris, D., Masaninga, F., Wirtz, R., Sikaala, C., Muleba, M., Craig, A., Govere, J., Ranson, H., Hemingway, J., Seyoum, A., Macdonald, M. y Coleman, M. (2016). An Operational Framework for Insecticide Resistance Management Planning. *Emerging Infectious Diseases*, 22 (5), 773-779. DOI: 10.3201/eid2205.150984.

Chico-Avelino, M. (2019). Efecto de variables socio-ambientales en la distribución y riesgo potencial de *Triatoma* (Hemiptera: Reduviidae) en el Estado de Guanajuato, México. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, 19 (1), 19-38.

Costa, T. y Lima, A. (2016). Natural cysteine protease inhibitors in protozoa: Fifteen years of the chagasin family. *Biochimie*, 122, 197-207. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.11.002>

Cristovao-Silva, A.C., Accioly Brelaz-de-Castro, M. C, Zaldini-Hernandes, M., Rêgo Alves Pereira, V. (2021). Chagas disease: Immunology of the disease at a glance. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 62, 15-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.10.001>

De Castro-Neto, A., Da Silveira, J. y Mortara, R. (2021). Comparative Analysis of Virulence Mechanisms of Trypanosomatids Pathogenic to Humans. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.669079>

- De Fuentes-Vicente, J. y Gutiérrez-Cabrera, A. (2020). Kissing Bugs (Triatominae). *Reference Module in Biomedical Sciences*. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00010-0>
- De Fuentes-Vicente, J., Vidal-López, D., Flores-Villegas, A., Moreno-Rodríguez, A., De Alba-Alvarado, M., Salazar-Schettino, P., Rodríguez-López, M. y Gutiérrez-Cabrera, A. (2019). *Trypanosoma cruzi*: A review of biological and methodological factors in Mexican strains. *Acta Tropica*, 195, 51-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.04.024>
- De Oliveira, A., Alevi, K., Imperador, C., Madeira, F., y De Azeredo-Oliveira, M. (2018) Parasite–vector interaction of Chagas disease: a mini review. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 98 (3), 653–655. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0657>
- De Souza, W., De Carvalho, T., y Barrias, E. (2010). Review on *Trypanosoma cruzi*: Host Cell Interaction. *International Journal of Cell Biology*. DOI: 10.1155/2010/295394
- De Souza, W., De Carvalho, T., y Barrias, E. (2017). Ultrastructure of *Trypanosoma cruzi* and its interaction with host cells. En: Jenny Telleria, Michel Tibayrenc (Ed.), *American Trypanosomiasis Chagas Disease*. Elsevier, 401–427. DOI: 10.1016/b978-0-12-801029-7.00018-6
- Delgado La O', J., Montoto, D., Dean, V., Núñez, F., Mora, S. y Fraga, J. (2016). Diagnóstico de tripanosomiasis americana en estudiantes de la Escuela Latinoamericana de Medicina. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 45 (2), 119-130.
- Díaz-Albiter, H. M., Ferreira, T. N., Costa, S. G., Rivas, G. B., Gumiel, M., Cavalcante, D. R., y Genta, F. A (2016). Everybody loves sugar: first report of plant feeding in triatomines. *Parasites & vectors*, 9(1), 1-8.

- Díaz-Garrido, P., Sepúlveda-Robles, O., Martínez-Martínez, I. y Espinoza, B. (2018). Variability of defensin genes from a Mexican endemic Triatominae: *Triatoma (Meccus) pallidipennis* (Hemiptera: Reduviidae). *Bioscience Reports*, 38 (5). DOI: 10.1042/BSR20180988
- Díaz, S., Villavicencio, B., Correia, N., Costa, J y Haag, K. (2016) Triatomine bugs, their microbiota and *Trypanosoma cruzi*: asymmetric responses of bacteria to an infected blood meal. *Parasites & Vectors*, 9 (636). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1926-2>
- El-Dirany, R., Shahrour, H., Dirany, Z., Abdel-Sater, F., Gonzalez-Gaitano, G., Brandenburg, K., Martinez de Tejada, G., y Nguewa, P. A. (2021). Activity of Anti-Microbial Peptides (AMPs) against *Leishmania* and Other Parasites: An Overview. *Biomolecules*, 11(7), 984. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11070984>
- Flores-Ferrer, A., Marcou, O., Waleckx, E., Dumonteil, E. y Gourbière, S. (2017). Evolutionary ecology of Chagas disease; what do we know and what do we need?. *Evolutionary Applications*, 11, 470–487. DOI: 10.1111/eva.12582
- Flores-Villegas, A., Cabrera, M., Toriello, C., Bucio, M., Salazar-Schettino, P. y Córdoba, A. (2016). Survival and immune response of the Chagas vector *Meccus pallidipennis* (Hemiptera: Reduviidae) against two entomopathogenic fungi, *Metarhizium anisopliae* and *Isaria fumosorosea*. *Parasites & Vectors*, 9 (176). DOI: <https://doi.org/10.1186/S13071-016-1453-1>
- Freire-de-Lima, L., Fonseca, L., Oeltmann, T., Mendonça, L. y Previato, J. (2015). The trans-sialidase, the major *Trypanosoma cruzi* virulence factor: Three decades of studies. *Glycobiology*, 25 (11), 1142–1149. DOI: 10.1093/glycob/cwv057
- García-Huertas, P. y Cardona-Castro, N. (2021). Advances in the treatment of Chagas disease: Promising new

drugs, plants and targets. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 142. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112020>

García-Ramírez, A., Reyes-Ramírez, A., Ruíz-Sánchez, E. e Ibarra, J. (2018). Aislados nativos de *Bacillus thuringiensis* del sureste de México. *Revista Mexicana de Ciencias Agrícolas*, 9 (3), 539-551.

Gonçalves-Moreno, C., De Freitas-Oliveira, J., Castelo-Blanco, J., Araújo, L., Queiroz, A., Tavares-Donato, S., Da Silva-Júnior, N., Da Silva-Rodrigues, E., Sousa-Silva, M. (2019). Cell Culture and Maintenance of the Evolutionary Forms of *Trypanosoma cruzi* for Studies of Parasitic Biology. En: Wanderley De Souza (Ed.), *Biology of Trypanosoma cruzi*. IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.84733

González, J., Cuéllar, A., y Puerta, C. (2018). La respuesta inmunitaria adaptativa en la infección crónica por *Trypanosoma cruzi*. *Revista de la academia colombiana de ciencias exactas, físicas y naturales*, 41 (161), 456-465. DOI: <https://doi.org/10.18257/raccefyn.506>

Gorla, D. y Hashimoto, K. (2017). Control strategies against Triatominae. En: Jenny Telleria y Michel Tibayrenc (Ed.), *American Trypanosomiasis Chagas Disease*, pp. 223-242. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801029-7.00010-1>

Gutiérrez-Soto, M. (2019). *Caracterización de la respuesta inmunológica en el modelo murino inmunizado con la rTceno por vía subcutánea*. (Tesis profesional, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Puebla, México)

Hines-Chaves, K., Zumbado-Vázquez, R., y Castro-Corrales, V. (2019). Enfermedad de Chagas: afección cardíaca. *Revista Médica Sinergia*, 4(5), 101 - 110. DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v4i5.212>

- Homem-Pittella, J. (2018). The remarkable pioneering contribution of Gaspar Vianna to the study of the neuropathology of Chagas disease. *Historical Note*, 76 (12), 853-856. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180137>
- Jansen, A., Xavier, S. y Roque, A. (2020) Landmarks of the Knowledge and *Trypanosoma cruzi* Biology in the Wild Environment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 10 (10). DOI: 10.3389/fcimb.2020.00010
- Jiménez-Cortés, J., García-Contreras, R., Bucio-Torres, M., Cabrera-Bravo, M., López-Jácome, L., Franco-Cendejas, R., Vences-Blanco, M. y Salazar-Schettino, P. (2020). Bacteria cultured from the gut of *Meccus pallidipennis* (Hemiptera: Reduviidae), a triatomine species endemic to Mexico. *Medical and Veterinary Entomology*. DOI: 10.1111/mve.12496
- Jiménez, P., Jaimes, J., Poveda, C. y Ramírez, J. (2019). A systematic review of the *Trypanosoma cruzi* genetic heterogeneity, host immune response and genetic factors as plausible drivers of chronic chagasic cardiomyopathy. *Parasitology* 146, 269–283. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0031182018001506>
- Kawaguchi, W., Bonancio-Cerqueira, L., Millan-Fachi, M., Campos, M., Messias-Reason, I., y Pontarolo, R. (2018). Efficacy and Safety of Chagas Disease Drug Therapy and Treatment Perspectives. En: [Veeranoot Nissapatorn](#) (Ed.), *Chagas Disease: Basic Investigations and Challenges*. IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.74845
- Lidani, K., Andrade, F., Bavia, L., Damasceno, F., Beltrame, M., Messias-Reason, I., Sandri, T. (2019). Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. *Frontiers in Public Health*, 7 (166), 1-13. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00166
- Mannino, C., Juárez, P. y Pedrini, N. (2018). Tracing the coevolution between *Triatoma infestans* and its fungal pathogen *Beauveria bassiana*. *Infection, Genetics*

- and Evolution*, 66: 319-324. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.02.032>
- Marti, G., Balsalobre, A., Ceccarelli, S., Pazos, R. y Martínez, P. (2017). Distribución geográfica del género *Pimeliaphilus* Trägårdh (Acari: Prostigmata) asociados a triatominos (Hemiptera: Reduviidae). *Revista de la Sociedad Entomológica Argentina*, 76 (1-2), 41-45. DOI: <https://doi.org/10.25085/rsea.761205>
- Martínez-Cuevas, T. (2018). *Caracterización biológica, genotipificación e identificación de antígenos de aislados de Trypanosoma cruzi obtenidos en el Estado de Oaxaca* (Tesis de doctorado, Centro de investigación y de estudios avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México)
- Martins, A., Gomes, A., Gomes de Mendonça, E., Lopes, J., Santana, L., Goreti de Almeida, M., Geller, M., De Freitas, R., Vitorino, R. y Siqueira-Batista, R. (2012). Biology of *Trypanosoma cruzi*: An update. *Infectio* 16 (1), 45-58. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(12\)70057-7](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(12)70057-7)
- Matos, M., Cazorla, S., Schulze, K., Ebensen, T., Guzmán, C. y Malchiodi, E. (2017) Immunization with Tc52 or its amino terminal domain adjuvanted with c-di-AMP induces Th17+Th1 specific immune responses and confers protection against *Trypanosoma cruzi*. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(2). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005300>
- Mendoza-Rodríguez, M. (2015). *Caracterización biológica y bioquímica de cuatro aislados de Trypanosoma cruzi* (tesis profesional, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, México).
- Meymandi, S., Hernandez, S., Park, S. Sánchez, D., Forsyth, C. (2018). Treatment of Chagas Disease in the United States. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 10 (3), 373–388. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40506-018-0170-z>

- Morales-Moran, S., Sánchez-García, E., Chávez-Gómez, R., Carrasco-Esparza, N., Aguayo-Acosta, A. y Hernández-Marín, D. (2021). Distribution of *Triatoma (Meccus) phyllosoma* and *Triatoma (Meccus) longipennis* as vectors of *Trypanosoma cruzi* in the state of Aguascalientes, Mexico and surroundings. *Alianzas y Tendencias BUAP*, 6(22), 1–15. DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5104952>
- Moretti, N. S., Mortara, R. A., y Schenkman, S. (2019). *Trypanosoma cruzi*. *Trends in Parasitology*, 36 (24), 404-405. DOI:10.1016/j.pt.2019.10.002
- Murillo-Solano, C., López-Domínguez, J., Gongora, R., Rojas-Guloso, A., Usme-Ciro, J., Perdomo-Balaguera, E., Herrera, C., Parra-Henao, G. y Dumonteil, E. (2021). Diversity and interactions among triatomine bugs, their blood feeding sources, gut microbiota and *Trypanosoma cruzi* in the Sierra Nevada de Santa Marta in Colombia. *Scientific Reports*, 11 (12306), DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91783-2>
- Noya, Y., Jimenes, F., López, J., Aliaga, W., Colque, B., Martínez, L. y Callapa, G. (2019). Control biológico de vectores de la enfermedad de Chagas con Microhimenopteros (Micro Avispas). *Revista conciencia*, 7(2): 85-93.
- Onyekwelu, K. (2019). Life Cycle of *Trypanosoma cruzi* in the Invertebrate and the Vertebrate Hosts. En: Wanderley De Souza (Ed.), *Biology of Trypanosoma cruzi*. IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.84639
- Ouali, R., Vieira, L., Salmon, D. y Bousbata, S. (2021) Early Post-Prandial Regulation of Protein Expression in the Midgut of Chagas Disease Vector *Rhodnius prolixus* Highlights New Potential Targets for Vector Control Strategy. *Microorganisms* , 9 (804). DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040804>
- Paz-Soldán, V., Bauer, K., Hunter, G., Castillo-Neyra, R., Arriola, V., Rivera-Lanas, D., Rodriguez, G., Toledo,

- A., Mollesaca, L., Levy, M. y Buttenheim, A. (2016) To spray or not to spray? Understanding participation in an indoor residual spray campaign in Arequipa, Peru. *Global Public Health*, 13(1), 65–82. DOI:10.1080/17441692.2016.1178317
- Pech-Aguilar A., Haro-Álvarez A. y Rosado-Vallado M. (2020). Revisión actualizada sobre la fisiopatología de la cardiomiopatía chagásica. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 58 (3), 328-334. DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000037
- Pérez-España, V., Morales-Evangelista, C., Vázquez-Chagoyán, J., Valladares-Carranza, B., Romero-Cortés, T., Cuervo-Parra, J., Martínez-Hernández, I., Noguez-García, J y Aparicio, J. (2019). Caracterización molecular de aislados de *Trypanosoma cruzi* de triatominos recolectados en los municipios del Estado de Hidalgo, México. *Nova scientia*, 11(22), 171-185. <https://doi.org/10.21640/ns.v11i22.1759>
- Pérez-Molina, J. y Molina, I. (2018). Chagas disease. *Lancet*, 391, 82-94. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31612-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31612-4)
- Pimentel-Melo, R., Aparecida-Guarneri, A. y Mariano-Silber, A. (2020). The Influence of Environmental Cues on the Development of *Trypanosoma cruzi* in Triatominae Vector. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10 (27). DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00027>
- Pino-Marín, A., Medina-Rincón, G. J., Gallo-Bernal, S., Duran-Crane, A., Arango-Duque, Á. I., Rodríguez, M. J., Medina-Mur, R., Manrique, F. T., Forero, J. F., y Medina, H. M. (2021). Chagas Cardiomyopathy: From Romaña Sign to Heart Failure and Sudden Cardiac Death. *Pathogens*, 10(5), 505. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10050505>
- Ramírez-González, M., Flores-Villegas, A., Salazar-Schettino, P., Gutiérrez-Cabrera, A., Rojas-Ortega, E.

- y Córdoba-Aguilar, A. (2019). Zombie bugs? Manipulation of kissing bug behavior by the parasite *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica*, 200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105177>
- Rassi, Jr. A., Rassi, A., Marin, J. (2010). Chagas disease. *Lancet*, 375 (9723), 1388–1402. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60061-X
- Ribeiro, A. , Lima, L., De Almeida, L., Monteiro, J., Moreno, C., Nascimento, J. , de Araújo, R. , Mello, F., Martins, L., Graminha, M., Teixeira, M., Silva, M. , Steindel, M., y da Rosa, J. (2018). Biological and Molecular Characterization of *Trypanosoma cruzi* Strains from Four States of Brazil, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 98(2), 453-463. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0200>
- Rodríguez-Bejarano, O., Avendaño, C. y Patarroyo, M. (2021) Mechanisms Associated with *Trypanosoma cruzi* Host Target Cell Adhesion, Recognition and Internalization. *Life*, 11 (534). DOI: <https://doi.org/10.3390/life11060534>
- Royo-Medina, J., Ruiz-Matus, C. y Salazar-Schettino, P. (2018). Enfermedad de Chagas en México. *Gaceta Médica de México*, 154, 605-612. DOI: 10.24875/GMM.18004515
- Salazar-Schettino, P., Tay, J., Navarrete, F. y Ramos, S. (1975). Comportamiento en el ratón de una cepa mexicana de *Trypanosoma cruzi* de peculiar virulencia. *Revista de investigación de salud pública (México)*, 35, 37-45.
- Salazar-Schettino, P., Jiménez, M., Tay, J. y Cárdenas-Ramírez, L. (1978). Estudio comparativo de la patogenicidad de cuatro cepas de *T. cruzi* en el ratón blanco. *Revista Latinoamericana de Microbiología*, 20, 51-57.
- Salazar-Schettino, P., Haro, I., Tay, J., Bucio, M. y Robert, L. (1987). Estudio de la virulencia de cepas de

Trypanosoma cruzi en el ratón blanco. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 34 (2), 105-109.

Salazar-Schettino, P., Bucio-Torres, M., Cabrera-Bravo, M., Alba-Alvarado, M., Castillo-Saldaña, D., Zenteno-Galindo, E., Rojo-Medina, J., Fernández-Santos, N., Perera-Salazar, M. (2016). Enfermedad de Chagas en México. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 59 (3), 6-16.

Salcedo-Porras, N., Umaña-Díaz, C., De Oliveira-Barbosa, R., y Lowenberger, C. (2020). The Role of Bacterial Symbionts in Triatomines: An Evolutionary Perspective. *Microorganisms*, 8(9), 1438. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091438>

Sales-Junior, P., Molina, I., Fonseca-Murta, S., Sánchez-Montalvá, A., Salvador, F., Corrêa-Oliveira, R., y Carneiro, C. (2017). Experimental and Clinical Treatment of Chagas Disease: A Review. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 97(5), 1289–1303. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0761>

Schaub, G. (2021). An Update on the Knowledge of Parasite–Vector Interactions of Chagas Disease. *Research and Reports in Tropical Medicine*, 12, 63-76. DOI: <https://doi.org/10.2147/RRTM.S274681>

Tay, J., Gutiérrez-Quiroz, M., Salazar-Schettino, P., Castillo, M. y Ortega-G, M. (1973). Estudios sobre seis cepas mexicanas de *Trypanosoma cruzi*. *Revista de investigación de salud pública (México)*, 33, 67-76.

Viana-Sant'Anna, M., Coelho-Soares, A., Nascimento-Araujo, R., Figueiredo-Gontijo, N., y Horácio-Pereira, M. (2017). Triatomines (Hemiptera, Reduviidae) blood intake: Physical constraints and biological adaptations. *Journal of Insect Physiology*, 97, 20–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2016.08.004>

- Wilson, A., Courtenay, O., Kelly-Hope, L., Scott, T., Takken, W., Torr, S. y Lindsay, S. (2020) The importance of vector control for the control and elimination of vector-borne diseases. *PLoS neglected tropical diseases*. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007831>
- Zingales, B. (2018). *Trypanosoma cruzi* genetic diversity: Something new for something known about Chagas disease manifestations, serodiagnosis and drug sensitivity. *Acta Tropica*, 184, 38-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.09.017>
- Zumaya-Estrada, F., Martínez-Barnette, J., Lavore, A., Rivera-Pomar, R. y Rodríguez, M. (2018) Comparative genomics analysis of triatomines reveals common first line and inducible immunity-related genes and the absence of Imd canonical components among hemimetabolous arthropods. *Parasites and Vectors*, 11 (48). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2561-2>