

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA  
TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

**TRANSMISIÓN DE *T.cruzi* Y SU INTERACCIÓN CON EL VECTOR TRIATOMINO**

**(Hemiptera: Reduviidae)**

**QUE PRESENTA  
JONATHAN OBREGÓN MARTÍNEZ**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**ASESOR DEL TEMA: DRA. ANY LAURA FLORES VILLEGAS**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. 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: GRANADA MACIAS MARIA DEL PILAR

**SECRETARIO:** Profesor: FLORES VILLEGAS ANY LAURA

**1er. SUPLENTE:** Profesor: PEREZ MONTESINOS GIBRAN

**2° SUPLENTE:** Profesor: PEDROZA GOMEZ JESUS

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:** 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:** JONATHAN OBREGÓN MARTÍNEZ

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a mi máxima casa de estudios, la Universidad Nacional Autónoma de México, por todo el desarrollo personal y académico que me brindó en cada una de sus aulas.

De igual forma, agradezco a la Facultad de Química y al programa de Estancia Estudiantil del semestre 2021-2 por permitirme trabajar con la Doctora Any Laura Flores Villegas quien me ha guiado hasta el día de hoy en mi investigación, quien ha resuelto todas mis dudas y quien me ha motivado a través de su experiencia y dedicación a superarme profesionalmente.

Agradezco a mi familia por todo el soporte que me brindó para terminar mi carrera, a mi pequeña hermana por motivarme a mejorar cada día para ser un ejemplo a seguir y a mi mamá, así como mi abuela por siempre estar dispuestas a darlo todo por mí.

Finalmente, con todo mi ser y espíritu, estoy infinitamente agradecido con la vida por poner en mi camino a cada uno de mis amigos quienes siempre estuvieron ahí cuando todo el camino se volvió oscuro, quienes siempre me brindaron un hogar, una mano y un hombro en donde llorar, pero sobre todo siempre les estaré agradecido por nunca permitir que me rindiera, por siempre motivarme y hacerme ver lo valioso que soy. Gracias por todas las risas y horas de estudio compartidas, pero, sobre todo, gracias por formar parte de esta gran familia que elegí. Con todo mi amor, gracias por estar conmigo.

“El mundo cobra vida y todo es resplandeciente desde el principio hasta el final cuando cuentas con un amigo a tu lado” DL, “*The gift of a friend*”

## ÍNDICE

1. Introducción.....	5
2. Objetivos.....	7
3. <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	8
3.1 Agente etiológico.....	8
3.2 Ciclo biológico y transmisión de <i>T.cruzi</i> .....	12
4. Vectores de <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	16
4.1 Generalidades de los vectores.....	16
4.2 Triatominos (sistemática y distribución) .....	19
4.3 Intestino e infección de triatominos con <i>T.cruzi</i> .....	22
4.4 Sistema inmune de los triatominos... ..	29
4.5 Cambio climático y triatominos.....	33
5. Enfermedad de Chagas.....	35
5.1 Situación actual de la enfermedad de Chagas... ..	37
5.2 Fases de la enfermedad... ..	40
5.3 Diagnóstico y tratamiento.....	42
5.4 Virulencia de aislados .....	47
6. Prevención de la enfermedad .....	53
7. Discusión .....	56
8. Conclusiones... ..	59
9. Referencias.....	61

## 1. Introducción

La enfermedad de Chagas, endémica de zonas rurales y tropicales, ha presentado un aumento significativo en los últimos años en países donde no lo era, tal es el caso de Canadá, Estados Unidos y países europeos. En México, los estados más afectados con esta enfermedad son Chiapas, Oaxaca, y Jalisco. Pero ¿Qué ocasiona que la enfermedad de Chagas pueda resultar más virulenta en ciertos países y estados? Para poder resolver el planteamiento a dicha pregunta, es necesario conocer la historia de la enfermedad, su descripción clínica, así como el agente etiológico causante de esta y los vectores que influyen en la transmisión. La historia de la enfermedad de Chagas puede dividirse en tres principales etapas; la primera, está marcada por el trabajo de Carlos Ribeiro Justiniano Chagas sobre el descubrimiento y descripción de esta enfermedad; la segunda, cuando, los científicos Mazza y Romaña confirmaron la presencia de la fase aguda en esta misma, Evandro Chagas y Emmanuel Días identificaron la fase crónica ; la tercera etapa data desde 1961 a la actualidad en donde se busca el control de la enfermedad de Chagas así como un estudio más profundo de ella (Lidani *et al.* , 2019).

La enfermedad de Chagas es causada por un agente etiológico llamado *Trypanosoma cruzi*, este parásito hemoflagelado presenta 3 fases distintas; amastigote, epimastigote y tripomastigote en donde encontramos la forma metacíclica y sanguínea. Los vectores principales son los insectos pertenecientes a la subfamilia Triatominae, siendo uno de los de mayor relevancia epidemiológica, en México, *Triatoma dimidiata*, también denominada como chinche besucona. Cuando el triatomo se alimenta de la sangre de un huésped infectado con *T.cruzi*, él parásito tendrá que enfrentarse a cambios de temperatura, osmolaridad y de concentración de nutrientes, además, deberá enfrentar las enzimas y sistema inmune del insecto, de aquí dependerá su establecimiento, infectividad y replicación en el intestino del vector. Además, la existencia de una variedad de cepas

ocasiona que la virulencia de esta pueda ser mayor o menor, de aquí dependerá también la especie de triatomino que esté siendo parasitada (Lidani *et al* ., 2019; Onyekwelu, 2019).

También existe la posibilidad de que las heces de dicho insecto contaminen los alimentos y bebidas causando así una infección por vía oral. En la actualidad se sabe que uno de los puntos importantes de contagio son los trasplantes y las transfusiones sanguíneas, pues al no ser detectado el parásito, la sangre u órganos se infectan. La transmisión vertical es otra forma de adquirir esta enfermedad (Lidani *et al*, 2019)

En el año 2006, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) estimó que en México aproximadamente 1,100,000 de personas estaban infectadas por *T. cruzi* y que existían 29 500 000 personas en riesgo de contraer la enfermedad de Chagas (Salazar *et al.*, 2016)

## 2.Objetivos

**Objetivo general:** Describir aspectos de la enfermedad de Chagas y la interacción que ocurre entre el parásito y el vector triatomino.

**Objetivos particulares:** Analizar y sintetizar los siguientes subtemas:

(1) *Trypanosoma cruzi* : agente etiológico, ciclo biológico y transmisión de *T. cruzi*

(2) Vectores de *Trypanosoma cruzi*: generalidades de vectores, Triatominos: sistemática y distribución intestino e infección de triatominos con *T.cruzi*, sistema inmune de los triatominos, cambio climático y triatominos.

(3) Enfermedad de Chagas: situación actual de la enfermedad de Chagas, fases de la enfermedad, Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas, Virulencia de aislados

(4) Prevención de la enfermedad: control biológico y químico de los vectores. Estrategias en sector salud para evitar contagio vía transfusión sanguínea y trasplantes de órganos.



### **3. *Trypanosoma cruzi***

#### **3.1 Agente etiológico (Formas, organelos)**

*Trypanosoma cruzi* es un parásito que pertenece al phylum Sarcomastigophora, clase Mastigophora, familia *Trypanosomatidae*, en el orden *Kinetoplastida*. Este agente etiológico se caracteriza por ser hemoflagelado además de ser intracelular, infectando principalmente macrófagos, fibroblastos y células epiteliales (Lidani *et al.*, 2019)

El ciclo de vida de este agente etiológico está constituido por diferentes estadios en donde la forma biológica del parásito varía dependiendo del huésped en el que se encuentra así como la zona anatómica que está invadiendo, de esta forma encontramos a *T. cruzi* como amastigote, epimastigote y tripomastigote, este último dividido en sanguíneo y metacíclico (Onyekwelu, 2019)

Los tripomastigotes metacíclicos son la forma infectante. Estos tienen una forma fusiforme y un tamaño de 10 a 20  $\mu\text{m}$  de largo y 1-3  $\mu\text{m}$  de ancho. Cuando el triatomino, vector de *T. cruzi*, termina de alimentarse, deyecta cerca de la zona donde se alimentó, dicha herida causada por el insecto ocasiona prurito en el huésped el cual realiza un rascado ocasionando que el estadio de tripomastigote metacíclico penetre en su organismo (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018)

Los amastigotes, son el estadio que encontramos dentro de los tejidos y órganos del huésped. Estos tienen una forma ovoide con un diámetro de 1.5  $\mu\text{m}$  a 5  $\mu\text{m}$ . Los amastigotes tienen la capacidad de replicarse por fisión binaria, una vez realizado este proceso se lleva a cabo la lisis de las células que estaban infectando para salir a circulación sanguínea y linfática (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018).

Una vez en la circulación, los amastigotes se diferencian a tripomastigotes sanguíneos. El tamaño de estos es de aproximadamente 17  $\mu\text{m}$ . Estos tienen la capacidad de penetrar distintas células del organismo, su tropismo es hacia los miocardiocitos (Álvarez, 2018).

Cuando un insecto se alimenta de sangre infectada, los tripomastigotes sanguíneos pasan al intestino de este vector donde se da la diferenciación a epimastigotes. Es este estadio del parásito el que le permite adaptarse mejor al intestino del vector, así como replicarse dentro de este por fisión binaria. Posteriormente, los epimastigotes migran hacia el recto en donde iniciarán un proceso de cambio para originar tripomastigotes metacíclicos (Álvarez-Hernández et al., 2018).



Figura 1. Frotis con tinción de Giemsa, se observa la presencia de tripomastigotes sanguíneos (40X) y eritrocitos alrededor del parásito. Cortesía: Dr. Any Laura Flores

Villegas

Tabla 1. Principales organelos de *Trypanosoma cruzi* y su función (Telleria & Tibayrenc, 2017)

Organelo	Función
Núcleo	Contiene material genético del parásito
Cinetoplasto	Situado cerca del núcleo. Contiene DNA, dentro del cual encontramos los minicirculos y los maxicirculos, ambos representan el 30% del genoma celular. Los minicirculos presentan gran heterogeneidad pero también contienen regiones conservadas donde los sitios de origen de replicación se encuentran localizados. Su tamaño va de 0.5 a 2.5 kb. Los maxicirculos son estructural y funcionalmente análogos al ADN mitocondrial. Su tamaño va de 20 a 40 kb.
Glicosoma	Considerado un tipo de peroxisoma involucrado en la $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, de igual forma se relaciona en las vías de síntesis de ácidos grasos, vía de las purinas, biosíntesis de novo de pirimidinas y síntesis de esterol.
Ácidocalcisoma	Lleva a cabo transporte de protones y calcio. Sirve como depósito de magnesio, sodio, potasio, zinc, hierro, calcio, y compuestos fosforilados. Regula la homeostasis de pH. Lleva a cabo el proceso de osmorregulación.

Vacuolas contráctiles	La función principal es la regulación de los procesos osmóticos. Posee acuaporinas que están involucradas en el transporte de agua.
Citoesqueleto	Brinda soporte y protección
Flagelo	Compuesto por proteínas ricas en esterol. Todos los tripomastigotes poseen un complejo flagelar, incluso los amastigotes poseen un flagelo corto para la motilidad del parásito. Contiene un complejo de filamentos llamado “eje paraxial o eje paraflagelar”, por sus siglas en inglés “paraxial or paraflagellar rod (PFR)” el cual es esencial para la supervivencia de <i>T.cruzi</i>
Bolsa flagelar	Da estabilidad al flagelo. Entra en contacto con la membrana del cuerpo del parásito.
Reservomas	Reserva de macromoléculas para el parásito. Contienen grandes concentraciones de hidrolasas. Son considerados el sitio principal de la regulación y degradación de proteínas. Se han descrito como estructuras únicas en los epimastigotes.

### 3.2 Ciclo biológico y transmisión de *T.cruzi*

En términos generales, *T. cruzi* es un parásito heteroxeno debido a que en su ciclo biológico es necesaria la intervención de dos hospederos para completarlo, en este caso uno de estos será un vertebrado; como los humanos, y el otro huésped será el vector mismo (Onyekwelu, 2019).

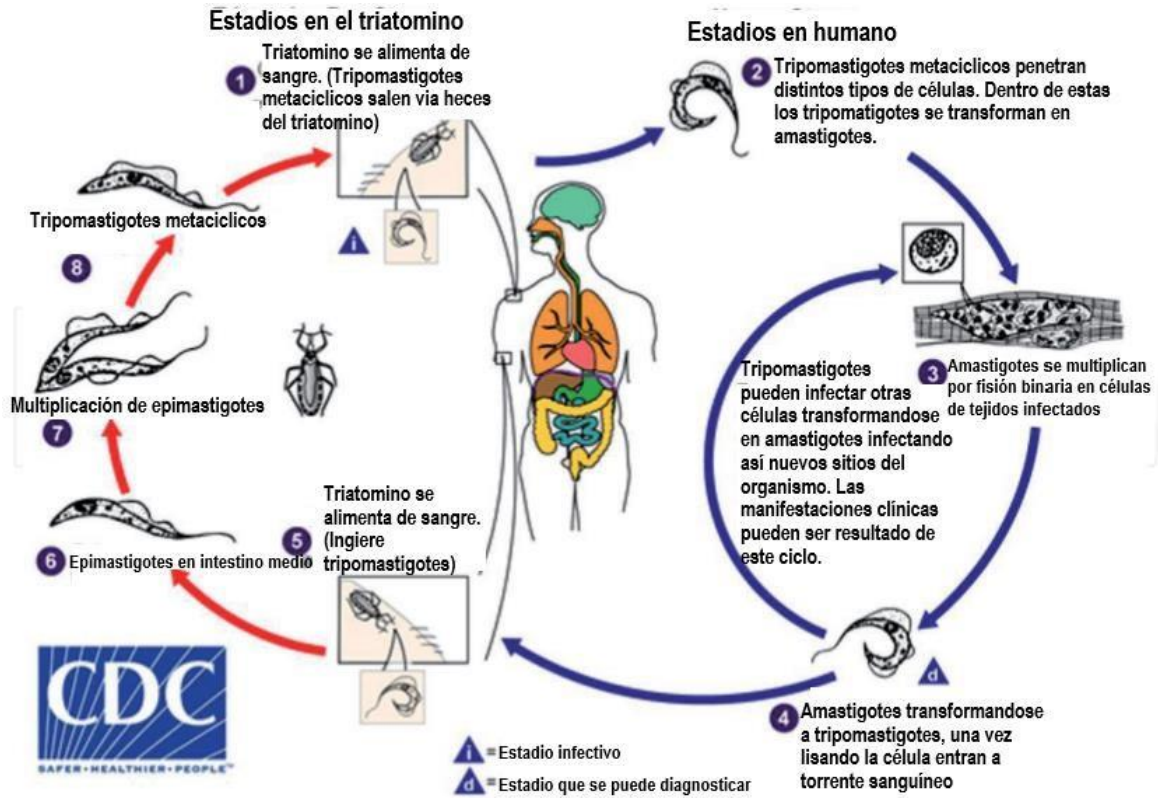
El ciclo de este parásito inicia cuando el vector se alimenta de la sangre de algún reservorio infectado. Los tripomastigotes sanguíneos ingeridos pasan al estómago del vector, cierta cantidad de parásitos morirán aquí y otros sobrevivirán diferenciándose después a epimastigotes. Estos llevarán a cabo un proceso de división en el intestino medio del insecto, debido a que encuentran un ambiente nutritivo para su desarrollo (Onyekwelu, 2019).

Los epimastigotes empiezan un proceso de elongación ante la falta de nutrientes, esto permite que se adhieran a superficies hidrofóbicas que están ubicadas principalmente en el recto del insecto, de esta manera inicia el proceso denominado metaciclogénesis, donde la forma de epimastigote pasará a tripomastigote metacíclico. Dicho proceso estará controlado por el ciclo adenosin monofosfato (cAMP). Estos tripomastigotes metacíclicos se ubicarán en el recto del insecto (Onyekwelu, 2019).

Es la forma metacíclica del parásito la que se encuentra en las deyecciones del insecto, siendo estas las formas infectantes para el humano, una vez dentro de este, *T. cruzi* invade las células del hospedero, pasando de esta manera de ser un tripomastigote metacíclico a un amastigote. Es la forma de amastigote la que se replicará dentro del hospedero ya sea en las células infectadas, así como en tejidos y órganos (Onyekwelu, 2019).

Una vez maduros los amastigotes, ocurre la ruptura de la célula infectada para liberar tripomastigotes sanguíneos a la circulación. Cabe destacar que en este estadio, *T. cruzi* carece de actividad reproductiva dentro de la sangre del hospedero. Los tripomastigotes

sanguíneos recorrerán todo el sistema para infectar más células y órganos, además el vector podrá alimentarse de nuevo de la sangre infectada cerrando de esta manera el ciclo biológico (Onyekwelu, 2019).



**Figura 2.** Ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*, se involucran insectos de la familia Triatominae y el hospedero humano. Modificado de: Onyekwelu, 2019.

Existe también una clasificación de estos ciclos dependiendo del hábitat en dónde se pueda presentar la infección (Álvarez-Hernández et al., 2018).

El primero de estos es el ciclo doméstico. En este, los factores a resaltar son las viviendas de las personas, esto debido a que las casas hechas de diferentes tipos de vegetación, como adobe, son un hábitat que permite al insecto crecer, además, en ocasiones dichas viviendas cuentan con daños ocasionando grietas en las paredes en dónde los triatominos pueden esconderse y reproducirse (Álvarez-Hernández et al., 2018).

El ciclo silvestre hace referencia a todas las especies de insectos encontradas en el ambiente y su relación con los reservorios naturales como armadillos, ardillas, entre otros. Este ciclo existe ya que el insecto infecta a dichos animales o estos pueden llegar a alimentarse de los vectores infectados (Álvarez-Hernández et al., 2018; SSA, 2019).

En el ciclo peridoméstico se consideran las relaciones entre los dos ciclos anteriores ya que aquí intervienen los reservorios que tienen más contacto con los humanos como el perro y el gato. Esto ocurre porque estos animales pueden estar infectados de *T. cruzi*, siendo así un reservorio importante en donde la chinche que reside en el hogar de las personas podría adquirir los tripomastigotes y después infectar al humano (Álvarez-Hernández et al., 2018; SSA, 2019).

Dentro de los mecanismos de transmisión de la enfermedad de Chagas, se pueden describir dos vertientes: la primer fuente es a través de las deyecciones de los insectos, esto es, directamente del vector, dicho mecanismo representa aproximadamente el 90% de las infecciones; la segunda, es independiente al vector y dentro de ella encontramos las transfusiones de sangre, trasplantes de órganos, la ingesta de alimentos contaminados con las heces del insecto, la vía congénita y los accidentes de laboratorio (Álvarez, 2018).

Las transfusiones sanguíneas y trasplante de órganos son la segunda ruta más común en la transmisión de la enfermedad de Chagas, esto ocurre porque los donadores están

infectados y son asintomáticos además de que en ciertas zonas se carece de los materiales y procedimientos necesarios para llevar a cabo un diagnóstico oportuno de dicho parásito en los bancos de sangre. Se estima que por cada 500 mL de sangre se tiene un 20 al 40% de probabilidad de ser infectado. En cuanto a los órganos que pueden transmitir dicha enfermedad encontramos el corazón, páncreas, riñones y médula ósea. (Álvarez-Hernández et al., 2018).

La vía congénita ocurre cuando en el periodo del embarazo, la madre es infectada y afectada por una parasitemia (parásitos en sangre). Si la placenta tiene daños, la infección afectará al bebé (Álvarez-Hernández et al., 2018).

La ruta oral sucede cuando las personas ingieren alimentos o bebidas previamente contaminados con las heces del vector. También se puede dar debido a que los materiales con los cuales se preparan los alimentos están contaminados. Además, la gastronomía de cada región es diferente y en ocasiones los platillos incluyen a los animales que son reservorios, causando así una infección al ingerir la carne de dichos animales. Sin embargo, esta vía de infección sólo llega a representar 1% de infecciones por año (Álvarez-Hernández et al., 2018).

Se ha descrito la existencia de una vía de infección más, se trata de las exposiciones al parásito en la vida profesional, ya sea en el ámbito de laboratorio u hospitalario. Esto ocurre porque no se implementan las medidas necesarias para el uso correcto y seguro de las muestras infectadas con *T.cruzi*, ocasionando accidentes en donde se encuentra presente el parásito infectando así a los trabajadores. Es posible también la formación de aerosoles durante un procedimiento incorrecto de esterilización de los materiales, y la autoinoculación al realizar experimentos o tomas de muestra (Álvarez-Hernández et al., 2018).



## 4. Vectores de *T. cruzi*

### 4.1 Generalidades de los vectores

Los triatominos, vectores principales del parásito *Trypanosoma cruzi*, son insectos que pertenecen a la subfamilia Triatominae (Lidani *et al.*, 2019).

Al ser considerados como hematófagos, su principal fuente de alimento es la sangre de los vertebrados. Sin embargo, también son capaces de alimentarse de la hemolinfa de otros insectos, de la savia de las plantas o por coprofagia (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020).

Estos insectos tienen preferencia por alimentarse de noche ya que esto ayuda a que el huésped del cual se alimentarán se encuentre dormido o en reposo, por el contrario, durante el día se ha observado que los triatominos entran en un periodo conocido como “aquinesia” que se define como una ausencia de movimiento (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020; Schaub, 2016 ).

En ausencia de luz, los triatominos tienen la capacidad de percibir algunas señales que le sirven de guía hacia su hospedero, dentro de estas se encuentran la presencia de el dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), el ácido isobutírico ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ ) y el L-ácido láctico ( $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$ ). Sin embargo, la señal más importante que detectan estos insectos es el calor de sus huéspedes (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020).

Su boca está diseñada de una forma más pequeña con respecto a otros hematófagos lo cual asegura la eficiencia de su alimentación en términos de velocidad. Una vez que el triatominos comienza a alimentarse, se da una liberación de serotonina en la hemolinfa, lo que ayuda al tegumento abdominal a poder pasar mayores cantidades de sangre al intestino medio anterior (estómago). Después de esto, el alimento es digerido gradualmente lo cual ocasiona que el insecto pueda tener largos periodos de ayuno (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020)

Los triatominos son exopterigotas, lo que significa que tienen una metamorfosis simple o incompleta, estos insectos gradualmente cambian de la forma inmadura a la forma adulta, sin embargo, los estadios de ninfa y adulto son muy similares entre sí (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020)

Al terminar el proceso de ovoposición, los huevos de los triatominos son de color blanco, 2 a 3 semanas después se vuelven color rosa lo cual es un indicador de que están listos para dar origen al estadio como ninfa 1, para que ocurra el paso a este estadio el periodo es de aproximadamente 10 a 40 días después de la ovoposición. Las ninfas pueden ser distinguidas de los adultos por su desarrollo incompleto de alas y genitales. En los adultos las alas están completamente desarrolladas y la diferenciación en los genitales es evidente (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020).

Cuando los triatominos no tienen una buena alimentación hay dos principales consecuencias, el tiempo en que pasan de un estadio a otro es más largo y las hembras van a producir menos cantidad de huevos (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020)



**Figura 3.** Triatominos vectores de *Trypanosoma cruzi*. *Meccus phyllosoma* especie endémica en el estado de Oaxaca, México. Cortesía: Dr. Any Laura Flores Villegas

## 4.2 Triatominos (sistemática y distribución)

Para poder llevar a cabo las clasificaciones de los triatominos, se toman distintas características tanto físicas como genéticas . Uno de estos grupos considera las características morfológicas como base para su clasificación, dentro de estas características podemos encontrar el color del triatomo, la forma de sus alas y cabeza, la estructura de sus genitales, la forma de los huevos, entre otras. También se utilizan herramientas como son los marcadores moleculares y la citogenética (Bargues *et al.*,2017).

La subfamilia Triatominae está clasificada dentro de la familia Reduviidae (Hemiptera,Heteroptera), definida por sus adaptaciones morfológicas asociadas con la búsqueda de un hospedero para alimentarse de la sangre de este. En la actualidad se conocen aproximadamente 148 especies de triatominos en donde todas son consideradas potenciales a infectarse por *Trypanosoma cruzi*. Sin embargo, sólo un número de especies se encuentran en contacto con los hábitats humanos siendo de mayor relevancia epidemiológica *Triatoma infestans*, *Triatoma dimidiata*, *Triatoma brasiliensis*, *Rhodnius prolixus* y *Panstrongylus megistus* (Bargues *et al.*.,2017).

Una de las clasificaciones de los triatominos los acomoda en 5 tribus las cuales a su vez se encuentran divididas en 15 géneros, teniendo un total de 148 especies (Bargues *et al.*, 2017).

En la actualidad podemos encontrar a estos insectos en distintos países del mundo. La distribución de dichos insectos se ha hecho más evidente a partir de la importancia que se le ha dado al estudio del parásito. De esta manera podemos encontrar vectores en Asia donde predomina el género *Triatoma*; en las regiones subtropicales y tropicales del

oriente se encuentra a *Triatoma rubrofasciata*; en la India se encuentran las 6 especies del género *Linshcosteus* (Bargues et al., 2017; Bender, 2020).

En América podemos encontrar una mayor variedad de las especies distribuidas en distintas zonas geográficas, de esta manera en Estados Unidos a vectores del género *Triatoma* como *Triatoma protacta*, *Triatoma sanguisuga*; el género *Bolboder* es conocido solamente en Cuba; *Triatoma dimidiata* es el principal vector en toda la zona central del continente; en Panamá encontramos a *Rhodnius pallescens*; en Colombia así como en Venezuela y la región norte del Amazonas podemos encontrar a *Psammolestes arthuri*; en la región sur del Amazonas se encuentra *Ps. tertius* y *Ps. coreodes*, estos triatominos también se encuentran en Argentina y Brasil. En Venezuela también podemos encontrar a *Rhodnius prolixus*; a Brasil se le añaden las especies *Rhodnius robustus*, *Panstrongylus geniculatus*, *Triatoma brasiliensis*; en Ecuador y Perú está *Rhodnius ecuadoriensis* y también encontramos a *Triatoma dimidiata*; en Argentina junto con Paraguay podemos encontrar a *Triatoma sordida* y en Bolivia podemos encontrar a *Triatoma infestans* (Bargues et al., 2017; Bender, 2020).

En México se tenían documentadas 39 especies de las cuales se observó que 21 de ellas podían transmitir al parásito *Trypanosoma cruzi*. Hasta este año, en Veracruz, los principales vectores fueron *Triatoma dimidiata* y *R. prolixus*; en Chiapas *T. dimidiata*; *Triatoma phyllosoma* en el estado de Oaxaca; en Michoacán se encontraron *Meccus longipennis*, *Meccus pallidipennis*, *Triatoma barberi* y *T. dimidiata*; en el estado de México se encontraron a *Triatoma pallidipennis* y *T. dimidiata*; en Hidalgo, *T. barberi*, *T. dimidiata* y *Triatoma mexicana*; *T. pallidipennis* en Guerrero; en Guanajuato, *T. mexicana*, *Triatoma longipennis*, *T. pallidipennis*, y *T. barberi*; *T. pallidipennis*, *T. barberi*, *Triatoma picturata* y *T. dimidiata* en Puebla y *M. pallidipennis* en Morelos (Bender, 2020; SSA, 2019).

En los años más recientes se han registrado 19 especies de triatominos que tienen importancia en la epidemiología del país ya que son las causantes de transmitir a *Trypanosoma cruzi* en los hogares, algunos ejemplos de estos triatominos son *Triatoma dimidiata*, *Triatoma barberi*, y *Meccus pallidipennis* (Secretaria de Salud , 2019)

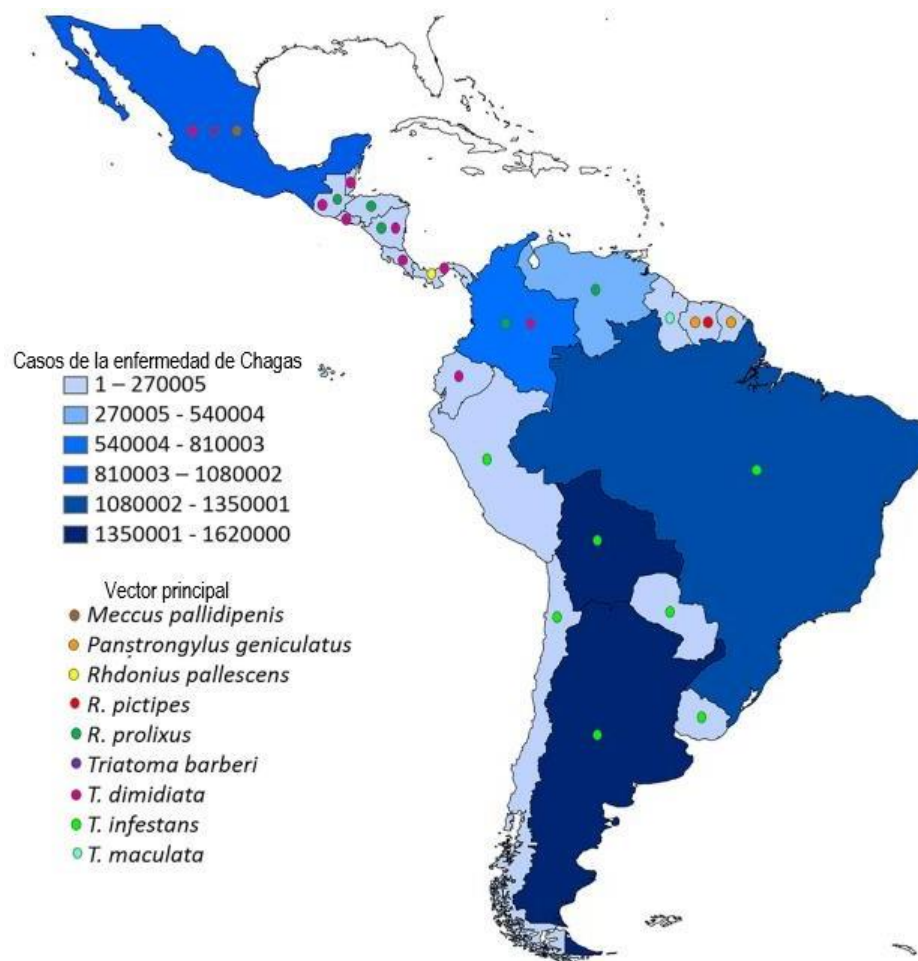


Figura 4. Casos reportados de la enfermedad de Chagas y distribución de los principales vectores en Latinoamérica. Modificado de: De Fuentes et al., 2018.

### **4.3 Intestino e infección de triatominos con *T. cruzi***

En condiciones normales, los triatominos se alimentan de sangre la cual se almacena en una parte anterior al intestino medio denominada estómago, aquí la sangre se concentra y sufre modificaciones debido a las enzimas digestivas del insecto. Después la sangre pasa a la parte posterior del intestino medio en donde el pH es ligeramente ácido y la sangre es modificada por las catepsinas (enzimas digestivas). Finalmente los residuos de sangre son desechados por orina y por heces a través del recto (Schaub, 2016).

Cabe destacar que los triatominos llevan un proceso de alimentación muy característico ya que se ha estudiado que dependiendo de la especie así como de condiciones climáticas, los triatominos pueden pasar periodos largos sin necesidad de alimentarse, estos períodos pueden durar desde 30 días hasta más de 12 meses (Schaub, 2016).

Otro aspecto importante a resaltar es que todas las células del intestino medio conforman la membrana perimicrovellosa en el lumen del intestino. La síntesis de esta membrana, que está controlada por el sistema endocrino del insecto, se reduce en los periodos de hambruna y se incrementa después de alimentarse (Schaub, 2016).

Cuando el triatolino se alimenta de la sangre de un huésped infectado con *T. cruzi*, él parásito tendrá que enfrentarse a cambios de temperatura, osmolaridad y de concentración de nutrientes, además, deberá enfrentar las enzimas encontradas en la saliva y en el estómago del insecto ya que de esto dependerá su establecimiento, infectividad y replicación en el intestino del vector (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2018)

Después de pasar la parte digestiva del intestino medio, la superficie del parásito lo protegerá de las enzimas del vector así como de su respuesta inmune, también esta superficie le brindará la propiedad de adherirse a la pared intestinal (Schaub, 2016).

Uno de los principales sitios de interacción del parásito en el intestino es la membrana perimicrovellosa (MPM). *T. cruzi*, en el estadio de epimastigote, se ancla al intestino a través de la formación de glicoconjugados con la MPM. Algunos de los glicoconjugados que la membrana contiene son la manosa, la galactosamina, el N acetil-galactosamina, N-acetil-glucosamina y ácido siálico. Los epimastigotes contienen proteínas de unión a manosa que se unen específicamente a los carbohidratos, estas proteínas presentan una fuerte afinidad a los oligómeros de manosa presentes en el intestino del vector (Schaub, 2016).

En el recto, el comportamiento del parásito es distinto al comportamiento en el intestino. Los parásitos se unen a la cutícula que recubre al recto, este es un sitio de preferencia de unión para el parásito, puede deberse a que este brinda un ambiente nutritivo abundante para el desarrollo y reproducción de *T. cruzi* (Schaub,2021).

La metacicloogénesis es un evento que es casi exclusivo del recto y se relaciona con la unión de los parásitos en la pared rectal. La pro-cutícula en el recto está cubierta por una capa superficial de cera hidrofóbica la cual ha demostrado su relación para la unión de *T. cruzi* en el recto y su iniciación en este proceso (Schaub,2021).

Por otra parte, se han desarrollado diversas hipótesis las cuales proponen que *T. cruzi* tiene una capacidad para promover su crecimiento dentro del triatomino. Esto surgió debido a que se ha demostrado que al ingerirse *T. cruzi* se aumenta la secreción de catepsinas, específicamente la catepsina D, la cual promueve el crecimiento del parásito así como la aceleración de la metacicloogénesis (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2018).

También, en el caso de *Mepraia spinolai* al estar infectada con *T. cruzi*, su periodo entre alimentación y deyección es más corto, produciendo una infección más eficiente. Otro ejemplo es en el triatomino *Meccus pallidipennis* el cual al estar infectado con *T. cruzi* deja



de sintetizar grupos de proteínas con lo cual se asegura la sobrevivencia del parásito (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2018).

Al momento en que el triatomino se alimenta su abdomen sufre una serie de modificaciones, este se dilata y se acomoda de tal forma que le permita ingerir la mayor cantidad de sangre y llevarla al intestino medio anterior. La ingesta de sangre induce cambios fisiológicos, uno de estos es la liberación de agua, además de que sus sistemas tienen la capacidad de tomar los nutrientes necesarios de dicha sangre para excretar aquello que no le sirve (Pimentel-Melo *et al.*, 2020).

Una vez que el insecto se alimenta, la sangre pasa al intestino medio anterior y el agua es excretada por los túbulos de Malpighi. La diuresis concentra el alimento que pasa lentamente al intestino posterior en donde ocurre la digestión enzimática. El alimento pasa finalmente al lumen acompañado de proteasas (Schaub, 2016;Schaub,2021).

Para empezar a describir los cambios que ocurren tanto en el vector como en *T. cruzi*, es necesario conocer que el proceso de infección inicia cuando el insecto se alimenta de la sangre de un mamífero infectado. Debido a que *T.cruzi* entra al vector por la sangre ingerida infectada, este deberá enfrentarse primero a cambios de osmolaridad, pH, temperatura, así como a la saliva del insecto. Así, se han asociado factores que ayudan a *T.cruzi* a sobrevivir a este primer paso como son las lectinas. Además, la rápida transición nutricional en el intestino del insecto ocasiona un gran ambiente de estrés osmolar para el parásito (Pimentel-Melo *et al.*, 2020).

Es gracias a los procesos de catabolismo ocurridos dentro del insecto que la hemoglobina se transforma al grupo hemo, grupo que el parásito no puede sintetizar y lo toma del triatomino en esta parte del metabolismo, completando así sus requerimientos nutricionales para su desarrollo. Por esta razón cuando el insecto pasa tiempo sin

alimentarse, la consecuencia es la falta de nutrientes del parásito y por ende la muerte de dicho protozoario. Además, los periodos de hambruna que realice el insecto afectan los estadios de *T. cruzi* así como su proceso de metacicloogénesis (Pimentel-Melo *et al.*, 2020).

El parásito tiene una carencia en completar su síntesis de novo de lípidos, por lo cual los adquiere de los vertebrados que parasita para utilizarlos en su diferenciación y crecimiento. Uno de estos es el ácido oleico (OA) el cual estimula la síntesis de diacilglicerol y la activación de la Proteín Cinasa C (PKC) lo que guía a la diferenciación del parásito (Schaub 2016; Schaub,2021).

Otros factores que *in vitro* han demostrado ser importantes para el inicio de la metacicloogénesis son cAMP, análogos de cAMP y activadores de la adenilato ciclasa. Cuando se encuentran presentes fragmentos de la  $\alpha$ -D-Globina se promueve el crecimiento del parásito y la metacicloogénesis. De igual forma la producción de mediadores bioquímicos durante la digestión en el intestino del insecto es un factor importante para el crecimiento de *T.cruzi* (Schaub 2016; Schaub,2021)

Por otra parte, dentro del intestino del insecto existe un gran ambiente oxidoreductor, ya que a lo largo de este encontramos gran cantidad de procesos y enzimas que conllevan a un ambiente de estrés oxidante, por lo cual se ha propuesto que *T. cruzi* debe tener un mecanismo de defensa eficiente contra todo este ambiente redox (Schaub,2016; Schaub,2021)

Algunos estudios han sugerido que la infección por *Trypanosoma cruzi* puede llegar a generar un tipo de estrés en los insectos ya que estos adquieren sensibilidad a distintos factores. Un ejemplo es en los insectos del género *T. infestans* en donde las especies

libres de infección tardan de 15 a 20 días en el desarrollo de larvas infectivas mientras que los vertebrados infectados tardan hasta 100 días (Schaub, 2016; Schaub,2021).

Hay estudios que sugieren que la presencia de *T.cruzi* puede reducir el valor nutricional de la sangre en los insectos, contándolo como un posible segundo factor de estrés. También se propuso que es debido a esto que los insectos infectados se alimentan más seguido que los no infectados. Esto se comprueba en el caso de *T. dimidiata* los periodos que pasan sin ingerir alimento se ven acortados cuando están infectados por *Trypanosoma cruzi* (Schaub,2016; Schaub,2021).

Otros estudios han demostrado que *T. cruzi* no interviene en toda la fisiología y vida del insecto, tal es el caso de la espermatogénesis en *T. infestans*, ya que al ser inoculados estos insectos con la cepa de Bolivia, se demostró que no existió ninguna alteración en dicho proceso por lo cual el parásito no altera los procesos de formación de gametos (Oliveira, 2020).

En otros estudios se ha demostrado que la temperatura juega un papel importante en el desarrollo del parásito. Por ejemplo, en los triatomíneos la profenoloxidasa (proPO) y la fenoloxidasa (PO) juegan un papel importante para activar el sistema inmune contra los patógenos. En el caso de *Meccus pallidipennis*, la actividad de la proPo disminuyó al estar infectados y en un ambiente de 20-34°C, mientras que la enzima PO empieza a disminuir su actividad a los 34°C (Pimentel-Melo *et al.* , 2020).

Además se ha demostrado que la temperatura tiene efectos en la interacción triatomo-parásito, esto se debe a que *T. cruzi* se desarrolla de manera óptima en un ambiente entre 23-28°C y se estima que la temperatura modifica los procesos fisiológicos del vector con la finalidad de promover el desarrollo del parásito (Pimentel-Melo *et al.* , 2020).

Para que un triatomino se desarrolle en condiciones óptimas debe estar entre 24-28°C, ya que entre los 22-23°C las formas metacíclicas del parásito disminuyen mientras que de 28 a 34.5°C se incrementan dichas formas, como se da en *T. protacta* (Pimentel-Melo *et al.*, 2020).

En otro experimento se observó que en algunas especies de insectos infectados (*Triatoma infestans*) se emitieron más heces fecales que los insectos no infectados, además, los primeros acumulaban más deyecciones después de la alimentación que los no infectados. También la proporción de insectos infectados que deyectaron fue mayor a los no infectados. Por todo lo anterior se observó que cuando las ninfas de *T. infestans* están infectadas con *T. cruzi* defecan mucho antes, en mayor cantidad y en mayor peso que los individuos no infectados (Pereyra *et al.*, 2020).

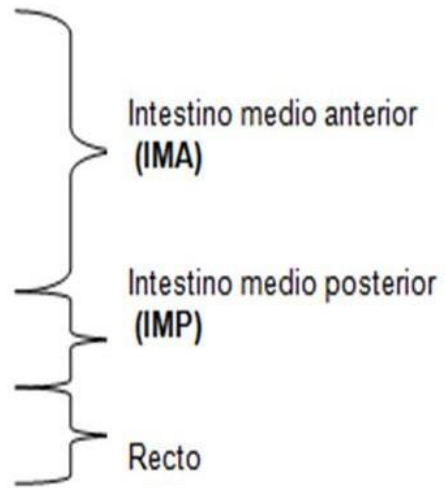
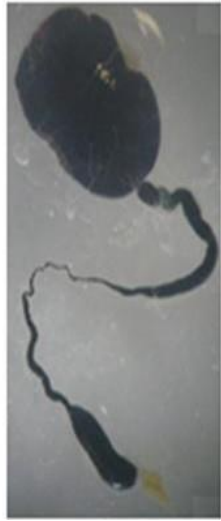


Figura 5. Regiones del Intestino en Triatominos. Cortesía: Dr. Any Laura Flores Villegas

#### 4.4 Sistema inmune de los triatominos

El sistema inmune de los triatominos tiene la capacidad de reconocer aquellos agentes que son ajenos y dañinos al propio insecto. Este sistema ha evolucionado de acuerdo al contacto que el triatomino ha tenido con agentes externos como son bacterias, hongos y parásitos. En términos generales el sistema inmune de estos insectos está conformado por barreras físicas, respuesta celular y respuesta humoral así como la acción de la fenoloxidasa (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020).

La primera defensa de los triatominos son las barreras físicas, dentro de estas encontramos principalmente a la cutícula del insecto y el epitelio del intestino. Dichas barreras tienen la capacidad de poder secretar lisozima y compuestos citotóxicos contra agentes patógenos. También, es en estas barreras en donde encontramos los receptores de reconocimiento a patrones ( PRRs) que identifican los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) lo cual permite que la respuesta contra agentes externos patógenos sea más efectiva (Salcedo-Porras & Lowenberger, 2019; De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020).

Una vez que los PRRs han reconocido los PAMPs se da la activación de las respuestas celular y humoral. La respuesta celular genera tres tipos de mecanismos: la fagocitosis, la nodulación y encapsulación. La fagocitosis es el principal mecanismo en el hemocele del triatomino y actúa contra microorganismos pequeños. La nodulación hace referencia a agregados multicelulares que atrapan grandes cantidades de patógenos que sufren un proceso de melanización para formar un nódulo. La encapsulación es el proceso por el cual los hemocitos se unen a parásitos grandes y se lleva a cabo un proceso de melanización (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020; Salcedo-Porras & Lowenberger, 2019;)

Los hemocitos tienen distintas clasificaciones basadas en su estructura y función, de esta manera podemos encontrar dentro de los triatominos los plasmacitos, granulocitos,

cistocitos, prohemocitos, oenocitos, células granulares gigantes y adipohemocitos (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020; Salcedo-Porras & Lowenberger, 2019)

Los hemocitos también están involucrados en la respuesta humoral. Dentro de la respuesta humoral encontramos elementos como la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), especies reactivas de nitrógeno (RNS) péptidos antimicrobianos (AMP) y la profenoloxidasas (PPO). La respuesta humoral se activa cuando el parásito ha sido aislado para su eliminación o cuando estos alcanzan el hemocele. Los AMP se producen en el cuerpo graso para ser liberados en la hemolinfa, también se producen en las células gastrointestinales para ser liberados en el lumen del intestino. Dentro de los triatomíneos los AMP más conservados son las defensinas, lisozimas, prolixina. (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020; Salcedo-Porras & Lowenberger, 2019; Díaz-Garrido, 2018)

La síntesis de cada AMP estará dada por los receptores de reconocimiento de patrones (PRPs) ya que estos receptores tienen la capacidad de reconocer y diferenciar distintos organismos como Gram +, Gram -. hongos, virus o parásitos. De igual forma las lectinas tipo C (CTLs) y las proteínas que contienen tioéster (TEP) pueden reconocer a los patógenos para inducir la respuesta celular o humoral. En general, hay tres rutas o vías para la expresión de AMP las cuales son la vía de la inmunodeficiencia (IMD), la vía Toll y la vía Jak-STAT (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020; Salcedo-Porras & Lowenberger, 2019; Díaz-Garrido, 2018)

Un ejemplo de bacteria perteneciente a la microbiota dentro del intestino de los triatomíneos es *Serratia marcescens*, se ha observado que esta bacteria produce un pigmento llamado prodigiosina el cual tiene la capacidad de evitar el crecimiento de *T. cruzi* dentro del organismo del triatomíneo. Sin embargo, se ha observado que esta bacteria también puede ser encontrada en las heces del triatomíneo, por lo cual puede contaminar los alimentos (Barreto-Vieira *et al.*, 2018).

Sin embargo, los triatominos no sólo son susceptibles a la infección por *T. cruzi*. Cuando el triatmino está infectado con bacterias ajenas a su microbioma, se da la producción de péptidos antimicrobianos, como son las defensinas y lisozima. Las defensinas actúan principalmente contra las bacterias Gram + y Gram - así como algunos hongos. Su mecanismo de acción es a través de la formación de canales que ocasionan una falla en la membrana citoplasmática de la bacteria (Barreto-Vieira *et al.*, 2018).

La lisozima hidroliza el enlace  $\beta$ -1,4 glicosídico entre el ácido N-acetilmurámico y ácido N-acetilglucosamínico de los peptidoglicanos presentes en la pared celular de las bacterias Gram +, lo que ocasiona la ruptura de dicha pared en estos agentes patógenos (Romero-Cabello, 2018).

La fenoloxidasa (PO) es una enzima involucrada en la oxidación de los fenoles y quinonas. La PO es altamente reactiva y actúa formando enlaces covalentes con proteínas para formar polímeros y dar paso a la formación de melanina la cual lleva a cabo el proceso de encapsulación de patógenos. La fenoloxidasa existe como un precursor inactivo el cual lleva como nombre profenoloxidasa (proPO), el cual se encuentra en la hemolinfa o en los hemocitos de los invertebrados. Esta enzima es activada por otras enzimas como son la tripsina y distintos componentes de la pared celular de bacterias y hongos (Favila-Ruiz *et al.*, 2018).

En cuestión de los virus, se ha estudiado que el único virus que es capaz de atacar al triatmino de forma grave es el triatoma virus (TrV). Este virus se replica en las células del intestino del insecto ocasionando como un síntoma principal la parálisis del triatmino. El TrV puede ser transmitido entre triatominos a través de transmisión transovárica y por ruta fecal-oral. . A pesar de ser un virus que sólo infecta triatominos se ha demostrado que existen personas infectadas con dicho virus, sin embargo aún no se han observado



manifestaciones clínicas que pongan en importancia su estudio (Barreto-Vieira *et al.*, 2018).

Los triatomíneos son susceptibles a infectarse por *Trypanosoma rangeli*, este parásito es raro encontrarlo en circulación ya que prefiere habitar órganos y la hemolinfa. Este parásito es transmitido principalmente por el género *Rhodnius* y se transmite por vía salival cuando el insecto se está alimentando del hospedero. Sin embargo, esta afección no es considerada de importancia clínica ya que no se ha demostrado que los pacientes infectados con dicho protozoario presenten algún daño (Barreto-Vieira *et al.*, 2018).

Otros organismos importantes encontrados en dichos insectos son las micobacterias, específicamente *Mycobacterium leprae* el cual se encuentra presente en el microbioma del triatomíneo. Se ha determinado que *R. prolixus* tiene la capacidad de expulsar dicha bacteria en sus heces. También se ha estudiado la capacidad que tienen estos vectores para ser infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis B (HBV), sin embargo se demostró que después de 15 días de infección el virus de la hepatitis fue eliminado del sistema de triatomíneo por las heces sin que estas tengan capacidad de infección, mientras que en el caso del VIH no se detectó el virus después de las 24-48 horas postinfección (Barreto-Vieira *et al.*, 2018).

#### 4.5 Cambio climático y triatominos

En el año de 1993 dentro de su marco normativo, la Convención Marco de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático definió en su artículo 1 al cambio climático como el cambio de clima que es atribuido directa o indirectamente a la actividad humana la cual altera la composición de la atmósfera mundial, este cambio causado por dichas actividades se suma a la variabilidad natural del clima observada durante períodos de tiempos comparables (CNDH, 2016).

Con respecto a los cambios que se espera que sufra la población de triatominos con el cambio climático encontramos principalmente su distribución en nuevas áreas, es decir, encontrar vectores en países donde antes su localización era nula, y por otra parte, la reubicación de especies, esto es, que las especies endémicas de un país cambien y sean distintas a las esperadas (Graves, 2019; Telleria & Tibayrenc, 2017).

El primer cambio que se espera es que los ciclos de vida del triatomo se acortarán a temperaturas altas (27-28°C), esto se observó en el género *Triatoma*. También se observó que el aumento de temperatura podrá acelerar el crecimiento embrionario (Graves, 2019; Telleria & Tibayrenc, 2017).

Sin embargo, estudios realizados por el doctor Carcavallo demostraron que existen especies de *Triatoma* que tienen la capacidad de sobrevivir a temperaturas por debajo de los 0°C. Por ejemplo, con *T.platensis* se encontró que sólo 2 de 20 especímenes estudiados murieron a los -6°C , mientras que los huevos observados durante 4 días a 4°C no mostraron actividad vital. De aquí que la adaptación de los vectores al cambio climático tanto en temperaturas muy bajas o altas permitirá su expansión y sobrevivencia en más regiones del mundo. (Graves, 2019; Telleria & Tibayrenc, 2017).

En los triatominos, como en *T. infestans* , el aumento de temperatura en el ambiente trae como consecuencia la aceleración del metabolismo mientras que la baja humedad en el aire (deficiencia de saturación del aire) incrementa la frecuencia con la que el triatomo se alimenta debido a la deshidratación. El aumento de temperatura podría extender la distribución geográfica de los triatominos mientras que la baja humedad del aire puede acortar el ciclo de vida (Graves, 2019; Telleria & Tibayrenc, 2017).

Las altas temperaturas pueden afectar la fisiología del insecto causando que estos se alimenten más y por lo tanto su ciclo de vida se acorte y la densidad poblacional aumenta. De igual manera las altas temperaturas pueden acelerar el crecimiento y desarrollo de *T. cruzi* dentro del vector (Graves, 2019; Telleria & Tibayrenc, 2017)

Como se mencionó anteriormente, se estima que el cambio climático pueda traer un cambio en la distribución geográfica de las especies de triatominos, de tal manera que en países no endémicos de dichos insectos, como es Estados Unidos, se espera que algunas especies puedan propagarse por todo el país. Esto se debe a que a los factores sociales como las condiciones de las viviendas en los países, la mala condición en el drenaje, la presencia de perros en la calle así como la inmigración se le sumarán los cambios climáticos lo cual beneficiará al triatomo a poder adaptarse a nuevas regiones. Dentro de las especies que se espera que cambien dicha distribución encontramos a *Triatoma gerstaeckeri* y *Triatoma sanguisuga* (Graves, 2019;Telleria & Tibayrenc, 2017).

Sin embargo estas expansiones también se esperan en países del sur del continente Americano, tal es el caso de Venezuela en donde se ha demostrado que *R. prolixus* tendrá la capacidad de expandirse a nuevas zonas (Graves, 2019;Telleria & Tibayrenc, 2017).

## 5 Enfermedad de Chagas

### 5.1 Situación actual de la enfermedad de Chagas

Latinoamérica es la zona más afectada por la enfermedad de Chagas, aproximadamente 21 países contemplan esta enfermedad como endémica. En México, en el año de 1988 y 1989 se realizó la primera encuesta de seroprevalencia de enfermedad de Chagas a nivel nacional. En esta se evaluaron a 66 678 personas. El porcentaje de seroprevalencia fue de 1.6%, dato que sirvió para saber que la enfermedad tiene importancia a nivel nacional (Álvarez-Hernández et al., 2018).

El Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE) estimó que en el año 2000 se presentaron 0.07 casos por cada 100,000 habitantes, mientras que en el 2012, esto aumentó a 0.7 casos por cada 100,000 habitantes. De acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud (PAHO), en el 2016 aproximadamente 1,000,000 de habitantes se infectaron con *T. cruzi* (Álvarez, 2018).

En el año 2004, los estados con más casos reportados fueron Jalisco, Guerrero, Morelos, Nayarit, Oaxaca, Querétaro y Chiapas (Arnal et al., 2019).

Para el año 2015, la seroprevalencia en México seguía siendo alta, aproximadamente de 4.06 millones de casos en todo el país, sin embargo, los estados correspondientes a dicha cifra fueron Jalisco, San Luis Potosí, Estado de México, Querétaro, Oaxaca y Chiapas (Arnal et al., 2019).

Por otra parte, del periodo que comprende de 2000 a 2017 se registraron aproximadamente 9,981 casos de la enfermedad de Chagas en dónde se encuentran casos de fase aguda así como en la fase crónica, dentro de estos, el grupo etario con mayor incidencia fue de 25 a 44 años. De los casos reportados en el 2017, los estados con mayor incidencia fueron Veracruz (17.8%), Yucatán (10.3%), Oaxaca (10.5%), Morelos(9.2%), Chiapas (8.1%), Jalisco ( 5.9%) y Estado de México (5.2%) (Secretaría de Salud, 2019; Ibañez-Cervantes, 2018).

Fue en el año de 1996 cuando se describió por primera vez la transmisión materno-fetal en la enfermedad de Chagas. Sin embargo, este caso quedó aislado de tal manera que el estudio de esta vía de transmisión quedó olvidada. Se estima que el porcentaje de transmisión congénita de *T. cruzi* es de 6.3% lo que significa que cada año nacen aproximadamente 3,193 bebés infectados con el parásito en todo el país (Arnal *et al.*, 2019). En el año 2012 se realizó un estudio en 1125 mujeres embarazadas para determinar la cantidad de infección con *T. cruzi* en el municipio de Tapachula y Palenque. Dentro de las mujeres que fueron seropositivas el 59.1% presentaron una edad de 20 a 35 años. El 90.9% de las mujeres infectadas dieron término a su embarazo (Campos *et al.*, 2016).

En el caso de los infectados por donaciones de sangre, se obtuvo una seroprevalencia de 0.55%, correspondiente a 2300 casos. En todos los estados se obtuvieron casos reportados excepto en Zacatecas, Sinaloa y Baja California Sur (Arnal *et al.*, 2019).

La mortalidad asociada a la enfermedad de Chagas en los años comprendidos del 2000 al 2016 tuvo un valor de 487 muertes, los principales estados afectados fueron Oaxaca, Guerrero y Veracruz (Secretaría de Salud, 2019).

## 5.2 Fases de la enfermedad

La enfermedad de Chagas presenta dos manifestaciones clínicas: la fase aguda, y la fase crónica, la cual se divide en crónica indeterminada o asintomática y la crónica determinada o sintomática (Guarner, 2019).

La fase aguda se presenta en el 5 al 10% de las personas infectadas, esta puede dar inicio a las dos semanas post-infección y puede prolongarse hasta 4 meses. Podemos encontrar distintos signos en la piel, específicamente en el área donde el triatomino se alimentó, de esta forma cuando el sitio de inoculación se encuentra en la cara, comunmente cerca de la mucosa ocular, se denomina el signo de Romaña-Mazza el cual se describe como un edema unilateral bpalpebral de color violáceo; cuando el sitio de inoculación ocurre en otra región del cuerpo, se denomina chagoma de inoculación, el cual se describe como una lesión nodular subcutánea de color violáceo. De igual forma se describe la presencia de rash o salpullido cerca del área de inoculación (Salazar-Schettino et al ., 2016; Custodio, 2019; Guarner, 2019).

Dentro de la fase aguda se presentan síntomas como malestar general, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, mialgias (dolor muscular), artralgias(dolor de articulaciones) e incluso adenomegalia, esplenomegalia y hepatomegalia (inflamación y agrandamiento de glándulas, bazo e hígado respectivamente). En algunos casos esta fase puede complicarse dando como resultado meningoencefalitis o miocarditis lo que puede concluir en la muerte del paciente (Salazar-Schettino et al ., 2016; Custodio, 2019; Guarner, 2019).

Dentro de la fase crónica, la etapa sintomática se presenta la forma cardiaca, cardio digestiva o digestiva. Estas fases dan comienzo dos meses después de iniciada la infección cuando las manifestaciones clínicas de la fase aguda han desaparecido y la parasitemia decrece a niveles indetectables (Telleria & Tibayrenc, 2017).

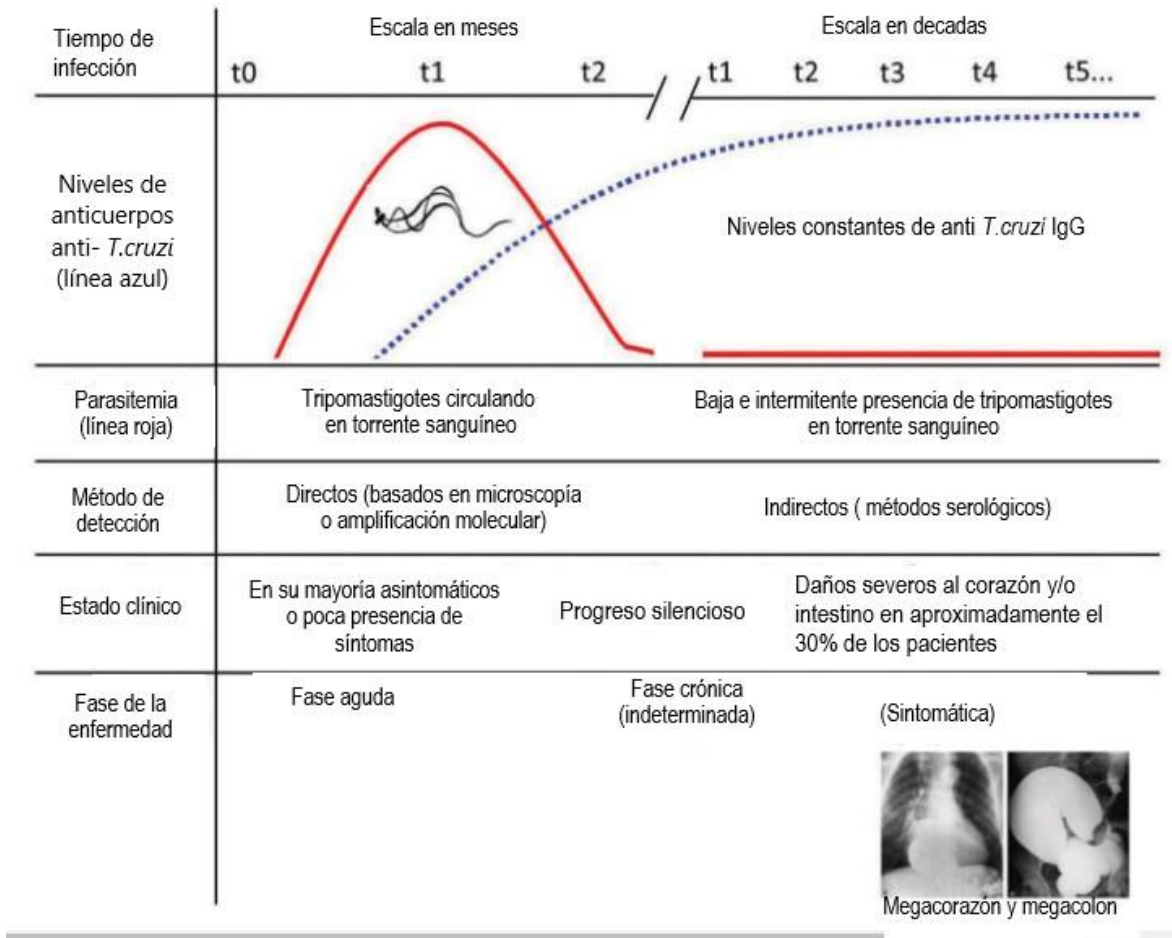
La fase crónica indeterminada tiene una duración de 10 a 20 años. Para poder clasificar la enfermedad como crónica indeterminada, el paciente debe cumplir con distintos

criterios como son: test serológico positivo, ausencia de signos y síntomas de la enfermedad, y no debe presentar anomalías en un examen radiológico del colon, esófago y corazón. Generalmente estos pacientes tienen un pronóstico favorable, una baja morbilidad, son capaces de realizar cualquier actividad y tienen una mortalidad igual a la población sana (Telleria & Tibayrenc, 2017).

Dentro de la fase crónica sintomática encontramos la forma cardíaca. Las lesiones en esta cardiopatía se presentan principalmente por la respuesta inmune exacerbada, esta respuesta agresiva ocasiona daño al miocardio así como al sistema nervioso autónomo.

La respuesta inmune que se activa después de la infección por *T. cruzi* está determinada por la activación de células fagocíticas y citotóxicas así como la producción de citocinas tipo Th1 (IL-1, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), esta respuesta resulta protectora para el huésped en la etapa replicativa del parásito, sin embargo en su cronicidad se ocasiona daño al miocardio por un proceso de inflamación esto debido principalmente por los linfocitos T y la presencia del Factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) (Salazar-Schettino et al., 2016). Finalmente esta forma de la enfermedad puede ocasionar la formación de trombos en el ventrículo izquierdo y en la aurícula derecha, además de asociarse a trombosis pulmonares o cerebrales lo que ocasiona la muerte en las cardiopatías crónicas (Salazar-Schettino et al., 2016).

La forma digestiva se caracteriza por alteraciones en las funciones motoras, secretoras y absorbivas del tracto gastrointestinal. Las lesiones ocasionadas en el sistema entérico son cruciales en la enfermedad de Chagas para el desarrollo de los mega síndromes (megacolon y megaesófago). Brasil es uno de los países con mayor índice de esta forma de la enfermedad, encontrándose en las radiografías de los pacientes alteraciones y daños en el esófago. La cronicidad de esta forma termina en malnutrición para el paciente (Telleria & Tibayrenc, 2017).



**Figura 6.** Diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Modificado de: Alonso-Padilla et al., 2018.



### 5.3 Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de una infección por *Trypanosoma cruzi* debe estar acompañado del historial clínico del paciente así como los exámenes de laboratorio correspondientes, entre los que encontramos pruebas serológicas y parasitológicas, electrocardiogramas y radiografías (Telleria & Tibayrenc, 2017).

El diagnóstico dependerá de la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente. Para la fase aguda de la enfermedad los métodos a utilizar serán los parasitológicos. Por otra parte, en la fase crónica de la enfermedad los exámenes serológicos son los de elección (Alonso-Padilla et al., 2019; Telleria & Tibayrenc, 2017).

El uso de los exámenes parasitológicos en la fase aguda se debe a que en esta los parásitos se encuentran presentes en la sangre y son detectados fácilmente. Una detección fácil significa que encontrar parásitos por observación directa o métodos de concentración es posible. Los métodos parasitológicos tienen como fundamento la microscopía y tiene como propósito el encontrar al parásito circulando en la sangre (Alonso-Padilla et al., 2019; Telleria & Tibayrenc, 2017).

Dentro de los métodos utilizados para el diagnóstico de la fase aguda, estos pueden ser divididos en exámenes directos y métodos de concentración. Dentro de los métodos directos encontramos el examen en fresco de sangre periférica, el frotis sanguíneo y el examen de gota gruesa (Alonso-Padilla et al., 2019; Telleria & Tibayrenc, 2017).

Dentro de los métodos de concentración encontramos el método de Strout. De igual forma dentro de la fase aguda se puede hacer uso de los métodos moleculares de amplificación que en este caso corresponde a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Alonso-Padilla et al., 2019; Telleria & Tibayrenc, 2017).

En la fase crónica, semanas después de la infección el sistema inmune puede destruir a la mayoría de los parásitos, por lo cual se presenta una baja parasitemia y no se tienen niveles detectables de estos en sangre. Para este tiempo (4 semanas) los anticuerpos

IgG desarrollados por la infección con *T.cruzi* se encuentran presentes lo cual los hace óptimos a detección por métodos serológicos, además dichos anticuerpos permanecen por el resto de la vida del individuo a menos que este reciba un tratamiento anti *T. cruzi*. (Alonso-Padilla et al., 2019; Telleria & Tibayrenc, 2017).

Los métodos para la detección de la fase crónica, también conocidos como indirectos, utilizan muestras de suero o plasma que se obtiene a través de la sangre periférica sometida a centrifugación como parte de su preparación para su separación. Es por esta razón que dentro de estos métodos encontramos el Ensayo por Inmunoadsorción Ligado a Enzimas ( ELISA por sus siglas en inglés) , exámen de fijación del complemento, la hemaglutinación indirecta (HAI), y la inmunofluorescencia indirecta (IFI). De igual forma dentro de estos métodos podemos encontrar el xenodiagnóstico y el hemocultivo. (Alonso-Padilla et al., 2019; Telleria & Tibayrenc, 2017).

Tabla 2. Métodos utilizados para el diagnóstico de *Trypanosoma cruzi*.

Método directos	Descripción del método
Examen en fresco de sangre periférica	Búsqueda de protozoarios en sangre. Se obtiene una gota de sangre periférica que se coloca en un portaobjetos, mismo que se cubre con el cubreobjetos y se lee al microscopio óptico (Romero-Cabello, 2018)
Frotis sanguíneo	Se emplea sangre periférica y se realiza un extendido en un portaobjetos y se deja secar, se fija con metanol y se tiñe con Giemsa o Wright (Romero-Cabello, 2018)
Examen de gota gruesa	Se realiza con una gota de sangre periférica, se debe realizar hemólisis completa de los eritrocitos mediante desfibrinación de tal forma que los parásitos intraeritrocitarios queden libres para su observación. Se procede a la fijación con metanol y se tiñe con Giemsa o Wright (Romero-Cabello, 2018)
Método de Strout	Consiste en procesar 5 mL de sangre obtenida por punción venosa, la cual se deja coagular a temperatura ambiente. El coágulo se extrae y el suero se centrifuga durante 3 min a 500 RPM. Se elimina el sobrenadante y el sedimento se vuelve a centrifugar a 1500 RPM durante 1 min. Se decanta nuevamente y del botón se toma material para el examen microscópico (Romero-Cabello 2018)
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	Este método implica la amplificación de una secuencia específica de DNA <i>in vitro</i> . Se utiliza una mezcla de reacción que contiene una solución amortiguadora, cofactor enzimático, DNA polimerasa,

	<p>desoxinucleótidos, y cebadores. La reacción está compuesta por ciclos, en donde cada ciclo está compuesto por tres temperaturas: de desnaturalización, alineación y extensión. La temperatura de desnaturalización permite que el DNA de doble cadena se separe en dos cadenas sencillas de DNA. La temperatura de alineación favorece la unión de los cebadores a sus cadenas complementarias. La temperatura de extensión hace posible la síntesis de las cadenas nuevas de DNA por una DNA polimerasa termoestable (Castillo et al., 2018)</p>
Métodos indirectos	
ELISA	<p>Técnica en cual uno de los reactantes, el anticuerpo o el antígeno, se fija en un soporte sólido previo a su reacción con el reactante complementario. Esta técnica tiene distintas variantes; ELISA directo que se utiliza para detectar antígenos conocidos; ELISA indirecto que se utiliza para buscar y cuantificar anticuerpos contra antígenos indirectos; ELISA de captura que se utiliza para la búsqueda y cuantificación de antígenos (Rojas-Espinosa, 2017).</p>
Fijación de complemento	<p>La prueba tiene como fundamento que los complejos antígeno-anticuerpo activan y consumen el complemento. En la prueba se usan dos sistemas de reactivos, además del suero que sirven como fuente de complemento: a) el sistema problema formado por un antígeno conocido y el suero en el que se buscan los anticuerpos y b) el sistema indicador, constituido por una suspensión</p>

	estandarizada de eritrocitos sensibilizados con hemolisina (Rojas-Espinosa, 2017)
Hemaglutinación indirecta (HAI)	La interacción de un antígeno particulado con su anticuerpo correspondiente se visualiza por la formación de aglutinados. Cuando la partícula aglutinada es el antígeno mismo se habla de una reacción de aglutinación directa. Si el antígeno es soluble y se absorbe física o químicamente sobre una partícula entonces se trata de una reacción de aglutinación indirecta. Se habla de una hemaglutinación indirecta cuando los eritrocitos se utilizan como soporte de antígenos solubles (Rojas-Espinosa, 2017)
Inmunofluorescencia indirecta (IFI)	<p>Técnica utilizada para la detección de antígenos microbianos o celulares en suspensiones de células o cortes de tejidos. En esta técnica se utilizan los anticuerpos conjugados con isotiocianato de fluoresceína (Ac-ITCF) y se visualizan en los sitios de reacción con un microscopio de iluminación ultravioleta (UV) (Rojas-Espinosa, 2017).</p> <p>La IFI consiste en el empleo de tejidos o sustratos como antígenos para la detección de anticuerpos séricos. El suero en el que se buscan anticuerpos se coloca sobre preparaciones de tejidos que exponen los antígenos de interés. Si los anticuerpos están presentes, se unirán al tejido y en un paso siguiente se revelarán mediante el uso de un segundo anticuerpo dirigido contra inmunoglobulinas humanas marcado con un fluorocromo (Salinas, 2017).</p>

Xenodiagnóstico	Método por el cual se trata de reproducir algunas condiciones fisiológicas para la continuación del ciclo de vida de <i>T. cruzi</i> . Consiste en utilizar al transmisor, el vector, colocándolo en la espalda o antebrazo del paciente para que lo pique y le extraiga la sangre. Posteriormente se toma al insecto y se obtienen deyecciones que se observan al microscopio en busca de parásito (Romero-Cabello, 2018)
Cultivos	Se realizan mediante el uso de medios de cultivo diseñados para los requerimientos de <i>Trypanosoma cruzi</i> . El medio más utilizado es el de Novy-Nicolle-McNeal (NNN); otro medio es el RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino (Romero-Cabello, 2018)

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la meta del tratamiento para la enfermedad de Chagas es eliminar a los parásitos del individuo infectado, además de disminuir la probabilidad de desarrollar la fase sintomática así como prevenir la transmisión de *Trypanosoma cruzi* (Muller, 2019).

En la actualidad solo dos fármacos nitro heterocíclicos han sido capaces de demostrar efectividad contra la enfermedad de Chagas, estos son el nifurtimox (NFX) y el benznidazol (BZN) (Muller, 2019). Ambos se utilizan durante periodos largos (60-90 días), y son principalmente considerados en los casos de fase aguda, casos de reactivación durante la fase crónica y pacientes mayores de 18 años (Muller, 2019).

El nifurtimox fue el primer fármaco creado para esta enfermedad y ha sido usado desde 1965. Sin embargo, su uso prolongado incrementa la probabilidad de presentar efectos adversos. Su administración está contraindicada para mujeres embarazadas durante el primer trimestre mientras que su consumo está prohibido durante la lactancia, de igual

forma se contraindica para personas que padecen de problemas mentales. El mecanismo de acción del NFX involucra la inducción de estrés oxidante para el parásito, la inhibición de las actividades enzimáticas de las deshidrogenasas del parásito, y la reducción en la activación de la Nitrorreductasa tipo I (Custodio, 2019).

Para bebés la dosis es de 10 mg/kg/día dividido en 3 dosis, los niños de 15 a 20mg/kg/día dividido en 4 dosis y para adultos de 8 a 10 mg/kg/día dividido en 4 dosis. La duración del tratamiento es de 60 días para bebés y 90 para niños y adultos (Álvarez, 2018)

El benznidazol, es un antiparasitario que tiene gran actividad durante la fase aguda de la enfermedad y tiene un pronóstico positivo en el 80% de los pacientes. Desarrollado y convertido en una alternativa para el nifurtimox en el año de 1971, este fármaco tiene como mecanismo de acción la generación de radicales libres, la formación de metabolitos capaces de reaccionar como nucleófilos, así como daño al DNA mitocondrial del parásito (Custodio, 2019). Sin embargo se ha reportado la generación de resistencia ante el BZN, esto gracias al mecanismo de aldo-ceto reductasa y alcohol deshidrogenasa presente en *T. cruzi* lo que ocasiona que este fármaco no sea capaz de lograr la remisión de la enfermedad (Custodio, 2019).

Su dosis en bebés es de 5 mg/kg/día dividido en 2 dosis, en niños de 10 mg/kg/día, 2 dosis y en adultos de 5 a 7 mg/kg/día igual en dos dosis. La duración del tratamiento es de 60 días en todos los casos (Álvarez-Hernández et al., 2018).

Hoy en día la investigación farmacéutica y biológica tiene dos principales objetivos con respecto a la enfermedad de Chagas; el primero, el desarrollo de una vacuna que ayude a prevenir la infección por *Trypanosoma cruzi*; el segundo, el descubrimiento de nuevos fármacos efectivos contra el parásito (Custodio, 2019).

#### 5.4 Virulencia de los aislados

En la reproducción de *Trypanosoma cruzi*, la recombinación es un evento que llega a ocurrir en ciertas etapas de la evolución del parásito, sin embargo los pequeños intercambios genéticos durante su evolución han tenido un impacto profundo en el parásito originando una variedad de cepas o aislados, las cuales han presentado una mejoría en adaptarse a nuevos ambientes, nuevos vectores, así como nuevos huéspedes. Las cepas que presentan mejores mecanismos de adaptación al vector serán aquellas que tendrán una mejor capacidad de infectar a los reservorios y al humano. Al mismo tiempo, las cepas que posean mejores factores de virulencia, aseguran su supervivencia ante la respuesta inmune del hospedero de tal manera que el parásito pueda volver a ser ingerido por un nuevo insecto, garantizando su ciclo de vida (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019).

*T. cruzi* presenta un pleomorfismo natural (variaciones en su morfología) lo cual se ha relacionado con su impacto en la letalidad, virulencia, tasa de infectividad así como diferencias en los aspectos bioquímicos, inmunológicos y genéticos. Además, se han encontrado diferencias en el comportamiento en cepas cultivadas “*in vivo*” e “*in vitro*”. También se ha considerado que el vector modula las características de la cepa como es el caso de la virulencia (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019).

Por esta razón, en el año de 1977 Michael Miles propuso una clasificación de las cepas de *T. cruzi* basadas en la electroforesis de las isoenzimas de donde surgieron 3 grupos de zimodemo (Z1, Z2, Z3) que fueron la base del primer sistema de clasificación. Desde la descripción de dichos zimodemos, estos se han relacionado con los diferentes ciclos de transmisión en donde Z1 fue asociado a los ciclos silvestres mientras que Z2 fue asociado



al ciclo doméstico y Z3 se relaciona tanto con ciclos silvestres como domésticos (Jansen *et al.*, 2020).

Años después de los zimodemos, una nueva clasificación surgió en la cual *T. cruzi* se clasifica en unidades discretas de tipificación (DTUs), nombrados de TcI hasta TcVI. Con esta clasificación, se ha descrito que en América Central así como en México la cepa predominante es TcI (Jansen *et al.*, 2020).

En los años más recientes, se han descrito más clasificaciones basadas en distintas metodologías, como la utilización del PCR, analizar la subunidad pequeña del ribosoma (18 S) o las secuencias de 24S $\alpha$  así como los mini exones. Sin embargo, estas últimas metodologías sugieren que la clasificación es de dos linajes denotadas como *T. cruzi* I (=Z1) y *T. cruzi* II( =Z2) en donde el Z3 se encuentra agrupado dentro del *T. cruzi* II (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019).

Así, utilizando análisis RAPD y la electroforesis de isoenzimas, *T. cruzi* II está constituido por 5 grupos (IIa-IIe), mientras que *T. cruzi* I resulta ser más homogéneo filogenéticamente. Sin embargo, se ha descrito que *T. cruzi* I está constituido por 4 haplotipos distintos; el haplotipo 1 está asociado a las infecciones en humanos y vectores domésticos; el haplotipo 2 se asocia a infecciones en humanos y vectores silvestres; el haplotipo 3 a vectores dentro de los hogares; y el haplotipo 4 fue encontrado en *R. prolixus* de Casanare y Vichada y en *Didelphis marsupialis* de Tolima (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019)

El término virulencia hace referencia a la capacidad que tiene un microorganismo para dañar al hospedero. Para poder determinar la virulencia en una cepa de *T. cruzi* se consideran ciertos parámetros como son: el periodo prepatente, parasitemia, tropismo y la mortalidad que causa la cepa (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019).

Nos referimos al periodo prepatente como el tiempo que transcurre entre la infección y la detección de los parásitos en sangre. En experimentos con ratones, se determinó una relación de los periodos cortos a las inoculaciones intraperitoneales lo cual se asocia a la infección directa del vector. Los periodos largos se relacionaron con la transmisión oral ya que los parásitos se exponen al jugo gástrico en el humano lo que disminuye su capacidad de invasión así como el número de parásitos viables (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019).

La parasitemia es muy característica de la fase aguda y se define como el número de parásitos por mililitro de sangre; experimentalmente se ha demostrado que este fenómeno está relacionado con el número de parásitos directamente inoculados. También se ha demostrado que la parasitemia está relacionada con el tipo de triatmino que está llevando a cabo la infección, esto se debe a que mientras en algunos vectores las cepas causan un número menor en las parasitemias, en otros, la misma cepa puede ocasionar un pico más alto en dicho parámetro lo cual se correlaciona con la existencia de un mecanismo por el cual los insectos pueden volver más virulentas las cepas (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019).

El siguiente parámetro hace referencia al tropismo. *T. cruzi* tiene la capacidad de infectar gran cantidad de células. Sin embargo, cada cepa tiene una preferencia en cuanto a las células que infectan, de esta manera el linaje de TcI tiene un tropismo hacia células cardiacas mientras que TcII tiene tropismo hacia células del esófago e intestino. Los casos de *T. cruzi* en México han demostrado un mayor ataque al corazón (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019).

Con respecto a la mortalidad, en México, se ha demostrado experimentalmente en ratones que las cepas provenientes de estados como: Oaxaca, Guerrero, Campeche y

Veracruz causan menos mortalidad en comparación con otras cepas, esto se relaciona a que *T. dimidata*, vector predominante en dichas regiones, parece reducir la virulencia en dichas cepas (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019).

Otro aspecto que se ha estudiado es la metaciclogénesis ya que esta varía de acuerdo con el vector involucrado, de tal forma que en *Triatoma barberi* se genera hasta el 76% de tripomastigotes metacíclicos, en *T. pallidipennis* 15% y en *T. dimidiata* 26% (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019)

El estudio de las diferentes cepas de *T. cruzi* en el laboratorio, han mostrado que estas se conservan por periodos largos utilizando el medio Infusión de hígado y triptosa (LIT). Este medio se caracteriza por contener una cantidad alta de glucosa lo que permite que el parásito pueda adaptarse más fácil al llevarse a cabo el paso de cepas de cultivo a cultivo ocasionando que la virulencia disminuya. Esta pérdida de virulencia se asocia a la falta de estrés que sufre el parásito. Para un mejor estudio, se sugiere el paso del parásito de insecto a ratón y viceversa, esto con la finalidad de que *T. cruzi* mantenga más conservadas sus propiedades biológicas (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019).

En México, se han llevado a cabo distintos experimentos para estudiar las características de las cepas existentes en las diferentes regiones. Uno de estos experimentos analizó la posibilidad de que las cepas Querétaro y Ninoa pudieran infectar el intestino, ya que en México la mayoría de casos se reportan con daños al corazón. En este experimento se demostró que ambas cepas pueden situarse en el intestino, sin embargo, la ubicación y la cantidad de parásitos en las diferentes partes del intestino es distinta, por una parte la cepa de Ninoa se ubica en menor cantidad en el duodeno, yeyuno, íleon y colon que la cepa Querétaro, a pesar de esto, ambas cepas se distribuyeron en su mayoría en el colon (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019)

La cepa Querétaro demostró tener mayor virulencia que la de Ninoa, esto debido a que causa más daños, como inflamación y un mayor valor en la parasitemia dentro del intestino (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019)

Otro estudio se encargó de analizar las cepas INC7 de Veracruz, Camp 7 de Campeche, INC9 de Guerrero, INC1 de Oaxaca y la cepa Nayarit de la ciudad de Tepic. En estas, la cepa que alcanzó un mayor número de crecimiento *in vitro* fue la de Veracruz. Por otra parte la cepa que presentó un mayor valor de metacicloogénesis *in vitro* fue la de Oaxaca, mientras que *in vivo* fueron las cepas de Veracruz y Campeche las que alcanzaron mayores valores de diferenciación hacia las formas metacíclicas del parásito(De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019)

Con respecto a la parasitemia, el aislado de Campeche fue el que presentó el valor más alto ( $6 \times 10^5$  parásitos/mL) a los 22 días, los aislados de Oaxaca, Guerrero y Nayarit presentaron sus picos a los 18 días post inoculación (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019)

Además se evaluó su grado de sensibilidad al benznidazol, siendo los aislados que presentaron una resistencia mayor del 50% los provenientes de Veracruz y Campeche. Esta resistencia se da desde 60% a 100% en la fase de epimastigote(De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019)

También, en Yucatán se estudiaron las cepas H4, H5 y H10. En este estudio se encontró que H4 y H5 son cepas más virulentas debido a que causan los síntomas graves de la enfermedad mientras que la cepa H10 ocasiona que los infectados cursen la infección de manera asintomática(De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019)

La cepa H4 demostró tener una mayor diferenciación así como mayor capacidad de invasión. Esto se debe a su gran capacidad de pasar al estadio de amastigote causando

así nidos de dicho parásito en los órganos y como consecuencia una mayor mortalidad, además la cepa demostró tener capacidad para invadir musculo cardiaco, liso y esquelético (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019).

La cepa H10 demostró un nivel bajo en cuanto a la parasitemia, por otra parte su invasión a tejidos es limitada y fue poco el daño que causó a ratones (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019)

Por el contrario la cepa H5 afecta de manera mínima a ratones, sin embargo, es una cepa que causa casos severos de la enfermedad de Chagas en humanos (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019)

## 6. Prevención de la enfermedad

A finales de los años noventa, surgieron programas que tuvieron la finalidad de controlar y prevenir la enfermedad de Chagas. Desde sus orígenes hasta la actualidad, dichos programas se enfocan principalmente en el control del vector. Los programas de control de vectores pueden ser directos, usando insecticidas, trampas o capturando a los insectos; o indirectos, mejorando las viviendas de las personas (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020).

El mejorar la vivienda de las personas hace referencia a la eliminación de todos aquellos posibles refugios en donde los vectores podrían ocultarse, para ello se utiliza cemento o cualquier otro material que permita cubrir los agujeros en las paredes con la finalidad de obtener superficies lisas (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020).

Por otra parte, se recomienda el uso de mosquiteros en ventanas y puertas ya que de esta manera se puede evitar la entrada de los vectores dentro del hogar. Se recomienda realizar un chequeo cada 15 días para evitar infestaciones con insectos. (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020).

Las autoridades sanitarias recomiendan el rociado de casas con insecticidas, de preferencia aquellos organoclorados y organofosforados (como el DDT), sin embargo, estos pueden ser reemplazados por los insecticidas piretroides. Este método es conocido como el control químico, sin embargo, la resistencia a los insecticidas ha ocasionado que cada vez mueren menos insectos ocasionando así nuevas reinfestaciones en los domicilios (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020).

Debido a esto, han surgido nuevos métodos de control que aún se encuentran en investigación, como el caso del uso de hongos entomopatógenos (hongos que causan daño a insectos y se utilizan contra plagas) como por ejemplo el uso de *Metarhizium anisopliae* e *Isaria fumosorose*, esto representa el control biológico (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020).

El uso de cada estrategia estará sustentada a partir de la población de triatominos existentes en el área, para lo cual debe identificarse qué especies habitan en la región, su comportamiento, ecología, estructura genética, esto con la finalidad de poder elegir la mejor estrategia de prevención y control evitando así resistencia y reinfestación (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020).

Otro punto muy importante en donde debe radicar el control de la enfermedad es en las transfusiones sanguíneas. De acuerdo con las estadísticas del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS) en el año 2016 se logró el tamizaje para la enfermedad de Chagas en el 100% de los bancos de sangre (Secretaria de Salud, 2019).

Para realizar el tamizaje de la sangre se sigue el procedimiento marcado por la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012 para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos, de aquí que si la muestra resulta no reactiva puede realizarse la donación, por el contrario, si la muestra es reactiva se desecha la muestra y sus componentes, el paciente no puede ser donador en este caso (Secretaria de Salud, 2019).

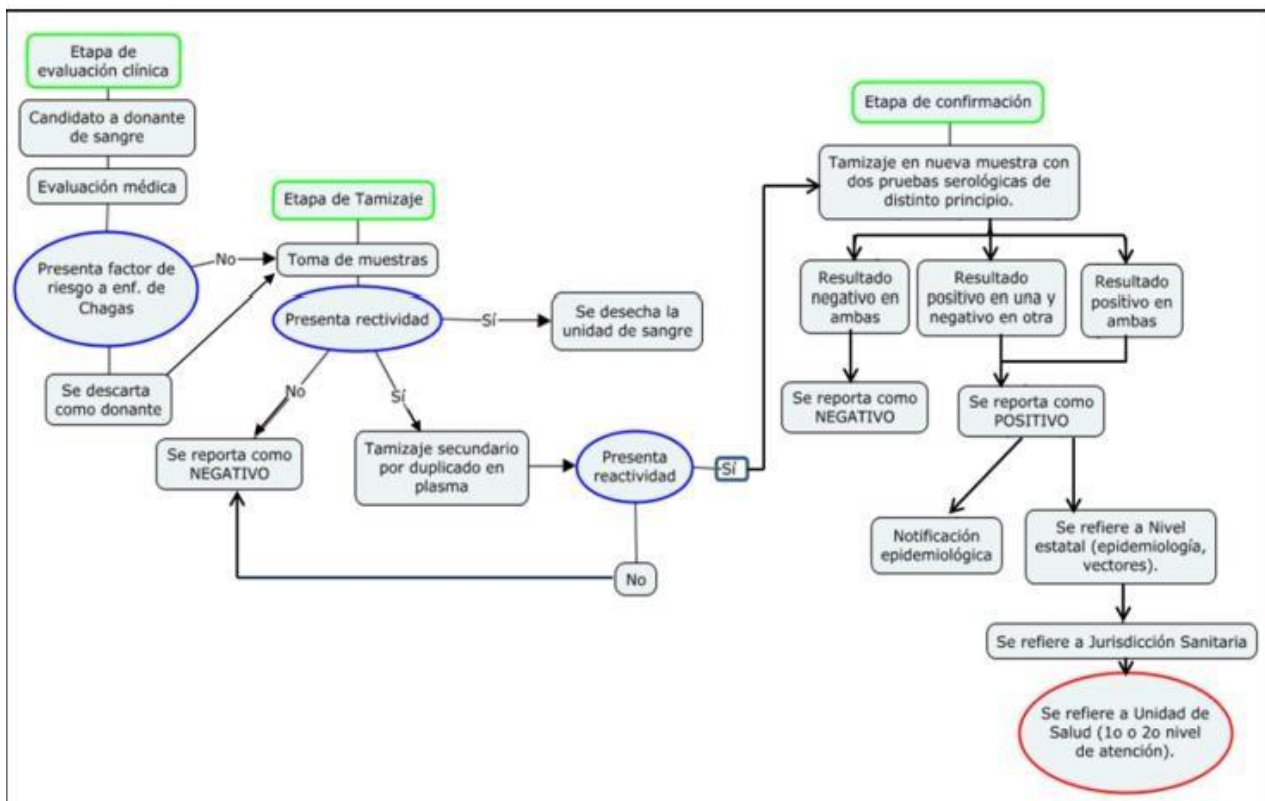


Figura 7. Diagrama de flujo donde se muestra el procedimiento para el tamizaje de las muestras de sangre. (Tomada de Secretaria de Salud, 2019).

En el caso de donación de órganos se recomienda llevar a cabo pruebas serológicas tanto para donador como receptor, esto con la finalidad de evitar contagios por *T. cruzi*. (Secretaria de salud, 2019)



## 7. Discusión

El trabajo presentado permite conocer e identificar los aspectos más relevantes de la enfermedad de Chagas, el conocimiento de dichos temas permite a los profesionales del área de la salud y al público en general comprender la importancia que tiene el seguir estudiando esta enfermedad.

El ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi* tiene una gran complejidad, ya que al ser un parásito heteroxeno implica el estudio de dos o más reservorios, siendo el de principal interés, el humano. Es este tópico el que permite conocer más acerca de la biología de dicho parásito, estructuras, formas de reproducción, estadios, entre otros aspectos bioquímicos para poder encontrar nuevas rutas en donde dicho ciclo pueda afectarse evitando así la propagación de la enfermedad.

De igual forma es de suma importancia conocer todas las vías de transmisión de la enfermedad ya que gracias a estas se pueden llevar a cabo las medidas de control y prevención. Este tema muestra información de como disminuir, controlar, prevenir y diagnosticar a tiempo la parasitosis. Al respecto, se debe considerar el entorno en el cual se vive para poder elegir y utilizar el mejor método de control, sea este un método químico o biológico para erradicar a los triatominos.

La resistencia a insecticidas ha llevado a sugerir nuevos métodos de control, que dañan en menor cantidad o de forma nula al ambiente o a los humanos. Es aquí donde entra en juego la importancia de la regulación sanitaria, el crear y aplicar leyes y normas para controlar la infección son fundamentales, pues es responsabilidad del sector salud cumplir las normas en procedimientos de trasplantes de órganos y transfusiones sanguíneas para poder evitar el contagio del agente etiológico mediante estas vías.

El analizar la distribución de los triatominos permite al científico reconocer cuales son las especies predominantes en cada región, esto ayuda a determinar en qué regiones del mundo existen insectos resistentes a los métodos de control actuales y cuáles son susceptibles a dichos métodos. De igual forma, este estudio brinda información sobre qué cepas son las predominantes en la región, por ello la importancia del intestino del vector así como la virulencia de los aislados. Esto permitirá a través de los métodos de identificación moleculares adecuados, determinar si las cepas existentes son más virulentas o resistentes a los medicamentos utilizados contra la enfermedad. De igual forma el estudio de estas cepas permitirá conocer qué elementos son los que podemos llegar a modificar o controlar en la interacción triatmino-*Trypanosoma* para reducir la virulencia de las cepas o atenuarlas, disminuyendo de esta forma la morbilidad y mortalidad de la enfermedad.

El cambio climático puede afectar el comportamiento de estos vectores así como la propagación de la enfermedad, por lo cual estudiar la biología de los triatominos y los mecanismos de transmisión puede ser útil para disminuir la incidencia de ésta.

El poder brindar un diagnóstico al alcance de toda la población debe ser una meta establecida por todos los gobiernos del mundo, sin embargo esta realidad aún no está al alcance en todos los países, esto debido a que la enfermedad de Chagas ha tenido un decline en consideración de importancia debido a otras enfermedad surgidas que afectan la economía global. Sin embargo, continuar sin políticas públicas que aseguren un diagnóstico eficaz de la enfermedad puede ocasionar un aumento en las tasas de morbilidad y con ello un mayor gasto en la economía del sector salud.

Finalmente, es la función y objetivo de los investigadores en la actualidad la búsqueda de nuevos tratamientos que puedan eliminar o prevenir la enfermedad, esto teniendo en

consideración que dichos principios activos causen el menor número de reacciones adversas o en el mejor caso no se presenten estas. De igual forma se busca el poder desarrollar una vacuna al alcance de todos que ayude a prevenir el contagio, brindando así una oportunidad a la sociedad de poder erradicar la enfermedad de Chagas. Es por estas razones expuestas que el estudio de *Trypanosoma cruzi* sigue siendo de suma importancia en este siglo XXI.

## 8. Conclusiones

La enfermedad de Chagas ha tenido un incremento en el número de casos en diferentes regiones del mundo dejando de ser una enfermedad que solo se presenta en regiones tropicales. Este aumento de casos se debe a que el parásito es capaz de transmitirse de diferentes maneras dentro de las cuales encontramos como principal vía al vector-triatomino conocido comúnmente como “chinche besucona”.

El estudio de la relación triatomino-*Trypanosoma cruzi* es una clave para poder comprender de mejor manera cómo es que interactúa dicho parásito dentro de este insecto y así conocer más sobre su ciclo de vida, puesto que la morfología y la diferenciación del parásito están estrechamente relacionadas con los componentes de cada segmento del intestino del triatomino.

Se ha demostrado en estudios preliminares que el parásito puede modificar, a su favor, las características fisiológicas de ciertas especies de triatomino, ya que puede alterar procesos biológicos como la alimentación de los insectos para que de esta manera el parásito se transmita a más huéspedes asegurando de esta manera su ciclo de vida.

La microbiota del insecto es un tópico de creciente importancia ya que puede influir en que la infección por *T. cruzi* pueda verse alterada para evitar o eliminar al parásito.

De igual forma, la virulencia de las cepas está asociada a la especie del vector existente en cada región, lo cual corrobora una vez más la interacción entre parásito-triatomino. De aquí que el conocer la distribución y biología de los vectores en distintas regiones del mundo es de importancia para poder desarrollar de mejor manera programas de control sobre el triatomino. A esto se debe agregar el estudio del cambio climático en dicha distribución ya que se espera que las poblaciones de triatominos sufran modificaciones

logrando extenderse a más regiones con lo cual se agravaría los casos de incidencia de la enfermedad de Chagas.

Por último, el trabajo integral entre la comunidad científica, médica y química, permitirá seguir desarrollando nuevas metodologías de diagnóstico y tratamiento para poder llegar a erradicar esta enfermedad, pero de igual forma, es responsabilidad de los gobiernos brindar el apoyo económico y social para que dicho objetivo pueda cumplirse.

## 9. Referencias

Alonso-Padilla, J., Cortés-Serra, N., Pinazzo, M.J., Bottazzi, M.E., Abril, M., Berreira, F., Sosa-Estani, S., Hotez, P.J., Gascon, J. (2019). Strategies to enhance access to diagnosis and treatment for Chagas disease patients in Latin America. Expert review of anti-infective therapy, **17**, 145-157. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1577731>

Álvarez-Hernández, D.A. (2018). Chagas disease: Current perspectives on a forgotten disease. *Revista Médica del Hospital General de México*, **81**, 154-164. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.09.010>

Arnal, A., Waleckx, E., Rico-Chavez, O., Herrera, C., Dumonteil, E. (2019). Estimating the current burden of Chagas disease in Mexico: A systematic review and meta-analysis of epidemiological surveys from 2006 to 2017. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **13(4)**, e0006859. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006859>

Bargues, M.D., Schofield, C., Dujardin, J.-P. (2017). Classification and systematics of the Triatominae. *American Trypanosomiasis Chagas Disease*, 113-143. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801029-7.00006-X>

Bender, A., Python, A., Lindsay, S.W., Golding, N., Moyes, C.L. (2020) Modelling geospatial distributions of the triatomine vectors of *Trypanosoma cruzi* in Latin America. *PLoS Negl Trop Dis* 14(8): e0008411. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008411>

Cabello, R. R. (2018). *Microbiología Y Parasitología Humana: Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias* (4.ª ed.). Editorial Médica Panamericana S.A. De C.V.

Campos-Valdez, G., Canseco-Ávila, L.M., González-Noriega, F., Alfaro-Zebadua, O., Nava-Medecigo, I.Y., Jiménez-Cardoso, E. (2016). Transmisión materno-fetal de

*Trypanosoma cruzi*, un problema de salud poco estudiado en México: caso Chiapas. *Salud Publica Mex*, **58**,378-384. <http://dx.doi.org/10.21149/spm.v58i3.7898>

Carmona, S., & César, M. (2017). *La inmunología en la salud y la enfermedad* (2.<sup>a</sup> ed.). Médica Panamericana.

Castillo, R. (2018). *Genética clínica* (2.<sup>a</sup> ed.). manual moderno.

Comisión Nacional de los Derechos Humanos., Viveros, T., Godínez, J. (2016) Cambio climático y derechos humanos. Recuperado de :  
<https://www.cndh.org.mx/sites/default/files/documentos/2019-05/folleto-Cambio-Climatico-DH.pdf>

Custodio, T.O. (2019) Developments on treatment of Chagas disease- from discovery to current times. *European review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 2576-2586.

De Fuentes-Vicente, J.A., Vidal-López, D.G., Flores-Villegas, A.L., Moreno-Rodríguez, A., De Alba-Alvarado, M., Salazar-Schettino, P.M., Rodríguez-López, M.H., Gutiérrez-Cabrera, A.E. (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 Fuentes-Vicente, J.A., Gutiérrez-Cabrera, A.E., Flores-Villegas, A.L., Lowenberger, C., Benellie, G., Salazar-Schettino, P.M., Córdoba-Aguilar, A. (2018) What makes an effective Chagas disease vector? Factors underlying *Trypanosoma cruzi*-triatomine interactions. *Acta Tropica*, **183**, 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.04.008>

De Fuentes-Vicente, J.A., Gutiérrez-Cabrera, A.E. (2020) Kissing bugs (Triatominae). *Encyclopedia of infection and immunity*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00010-0>

Díaz-Garrido,P., Sepúlveda-Robles, O., Martínez-Martínez,I., Espinoza,B.(2018) Variability of defensin genes from a Mexican endemic Triatominae: *Triatoma (Meccus) pallidipennis* (Hemiptera: Reduviidae). DOI: 10.1042/BSR20180988

Favila-Ruiz,G., Jiménez-Cortés, G., Córdoba-Aguilar, A., Salazar-Schettino, P., Gutiérrez-Cabrera,A., Pérez-Torres, A., , De Fuentes-Vicente,J., Vences-Blanco,M., Bucio-Torres,M., Flores-Villegas, L., Cabrera-Bravo, M. (2018) Effects of *Trypanosoma cruzi* on the phenoloxidase and prophenoloxidase activity in the vector *Meccus pallidipennis* (Hemiptera: Reduviidae). *Parasites & Vectors* 11:434. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3016-0>

GRAVES, BRITTANY N.(2019) CLIMATE CHANGE AND CHAGAS DISEASE IN THE AMERICAS: A QUALITATIVE SYSTEMATIC REVIEW. UT School of Public Health Dissertations (Open Access). 87. [https://digitalcommons.library.tmc.edu/uthsph\\_dissertsopen/87](https://digitalcommons.library.tmc.edu/uthsph_dissertsopen/87)

Guarner, Jeannette. (2019) Chagas disease as example of a reemerging parasite. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **36**, 164-169. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2019.04.008>

Ibáñez-Cervantes, G., León-García,G., Castro-Escarpulli ,G., Mancilla-Ramírez, J., Victoria-Acosta, G., Cureño-Díaz, M.A., Sosa-Hernández,O., Bello-López, J.M. (2018). Evolution of incidence and geographical distribution of Chagas disease in Mexico during a decade (2007-2016). *Epidemiology and Infection*, 1-7. <https://doi.org/10.1017/S0950268818002984>

Jansen, A.V., Xavier, S.C.C., Roque, A.L. (2020). Landmarks of the Knowledge and *Trypanosoma cruzi* Biology in the Wild Environment *Front. Cell. Infect. Microbiol*, **10**,1-15. doi: 10.3389/fcimb.2020.00010

Lidani, K.C.F., Andrade, F.A., Bavia, L., Damasceno, F.S., Beltrame, M.H., Messias-Reason, I.J., Sandri, T.L. (2019). Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. *Front. Public Health*, **7**, 1-13. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00166.



Melo, R.F.P., Guarneri, A.A., Silber, A.M. (2020) The Influence of Environmental Cues on the Development of *Trypanosoma cruzi* in Triatominae Vector. *Front. Cell. Infect. Microbiol*, **10**,1-9. doi: 10.3389/fcimb.2020.00027

Muller, J. (2019) Drug discovery for Chagas disease: A viewpoint. *Acta tropica*, **198**, 105-107. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105107>

Oliveira, A.B., Bogdan, B.B., Oliveira, J., Fernandez, F., Falleiros, L.R., Silva, F.C., Aristeu, J., Azeredo-Oliveira, M.T., Chaboli, K.C.(2020). Parasite × vector relationship in Chagas disease: does *Trypanosoma cruzi* (Chagas, 1909) infection affect the spermatogenesis of *Triatoma infestans* (Klug, 1834)? *Parasitology Research*. <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06788-z>

Onyekwelu, K.C. (2019). Life Cycle of *Trypanosoma cruzi* in the Invertebrate and the Vertebrate Hosts. *IntechOpen*. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.84639>

Pereyra, N., Lobbia, P.A., Mougabure-Cueto, G. (2020). Effects of the infection with *Trypanosoma cruzi* on the feeding and excretion/ defecation patterns of *Triatoma infestans*. *Bulletin of Entomological Research*, **110**, 169-176. doi:10.1017/S0007485319000464

Rojas-Espinosa, O. (2017). *Inmunología: De memoria* (4.<sup>a</sup> ed.). Editorial Médica Panamericana.

Salazar-Schettino, M., Bucio-Torres, M.I., Cabrera-Bravo, M., Alba-Alvarado, C., Castillo-Saldaña, D.R., Zenteno-Galindo, E.A., Rojo-Medina, J., Fernández-Santos, N.A., Perera-Salazar, M.G. (2016). Enfermedad de Chagas en México. *Rev. Fac. Med.*, **50**.

Salcedo-Porras, Nicolas., Lowenberger, C. (2019). The innate immune system of kissing bugs, vectors of chagas disease. *Developmental and comparative immunology*, **98**, 119-128. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2019.04.007>

Schaub,G.A., Vogel, P., Balczun,C. (2016). Parasite-Vector interactions. *Molecular parasitology*, 431-489.DOI 10.1007/978-3-7091-1416-2\_14

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

Secretaría de Salud. (2019). Manual de procedimientos para la enfermedad de Chagas en México.

Telleria, J., Tibayrenc,M. (2017). American Trypanosomiasis. Chagas disease. One hundred years of research.

Vieira, C.B., Praça, Y.R., Bentes, K.L.S., Santiago, P.B., Silva, S.M.M., Silva, G.S., Motta, F.N., Bastos, I.M.D., Santana, J.M., Araújo, C.N. (2018) Triatomines: Trypanosomatids, Bacteria, and Viruses Potential Vectors? *Front. Cell. Infect. Microbiol*,**8**,1-12. doi: 10.3389/fcimb.2018.00405