



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**Enfermedad de Chagas: *Trypanosoma cruzi* y sus  
vectores**

**Trabajo Monográfico de Actualización**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**Jared Aldair Luna López**

**Tutor-Dra. Cabrera Bravo Margarita**

**Asesor-Dra. Flores Villegas Any Laura**



**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.

## Índice

<b>1.- Introducción</b>	<b>4</b>
<b>2.- Objetivos</b>	<b>7</b>
<b>3.- Características generales de la enfermedad de Chagas</b>	<b>8</b>
3.1 Ciclo biológico de <i>Trypanosoma cruzi</i>	8
3.2 Mecanismos de transmisión	12
<b>4.- Agente etiológico</b>	<b>20</b>
4.1 <i>Trypanosoma cruzi</i>	20
4.2 Estadios evolutivos	24
4.3 Ultraestructura de <i>Trypanosoma cruzi</i>	26
<b>5.-Generalidades de los vectores</b>	<b>33</b>
5.1 Vectores de <i>Trypanosoma cruzi</i>	33
5.2 Biología de los vectores	41
<b>6.- Epidemiología</b>	<b>51</b>
6.1 Enfermedad de Chagas en el Mundo	51
6.1.1 Enfermedad de Chagas en México	53
6.1.2 Enfermedad de Chagas en EUA y Canadá	54
6.1.3 Enfermedad de Chagas en Europa, Australia, Nueva Zelanda, y Japón	56
6.1.4 Transmisión congénita en países no endémicos	58
6.2 Brotes y casos agudos de enfermedad de Chagas	59
<b>7.- Fases de la enfermedad</b>	<b>62</b>
7.1 Fases de la enfermedad	62
7.1.1 Fase aguda	64
7.1.2 Fase crónica asintomática (o indeterminada)	65
7.1.3 Fase crónica sintomática	66

<b>8. Diagnóstico y tratamiento</b>	<b>68</b>
8.1 Diagnóstico	68
8.1.1 Diagnóstico en fase aguda	69
8.1.2 Diagnóstico en fase crónica	72
8.1.3 Métodos serológicos	72
8.1.4 Métodos moleculares	76
8.2 Tratamiento	77
<b>9. Prevención y control de la enfermedad de Chagas</b>	<b>78</b>
9.1 Interrupción de la transmisión vectorial o control vectorial	79
9.1.1 Control químico	80
9.1.2 Mejoramiento de viviendas	81
9.1.3 Educación para la salud	82
9.2 Programas de control actuales e iniciativas gubernamentales	83
9.2.1 Iniciativa de los países del Cono Sur	84
9.2.2 Iniciativa de los países andinos	86
9.2.3 Iniciativa de los países centroamericanos	87
9.2.4 Iniciativa amazónica	88
9.3 Prevención de la transmisión accidental y oral	90
<b>10.- Discusión</b>	<b>94</b>
<b>11.- Conclusiones</b>	<b>99</b>
<b>12.- Referencias</b>	<b>101</b>

## 1.- Introducción

La enfermedad de Chagas, también conocida como Tripanosomiasis americana es una enfermedad infecciosa que afecta a humanos causada por el parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), es endémica en Sudamérica, Centroamérica y México (Lidani *et al.*, 2019).

En el ciclo biológico natural están involucrados, el hombre, el artrópodo transmisor y un gran número de especies de mamíferos infectados (Rojo-Medina *et al.*, 2018). Durante su ciclo de vida, el parásito pasa por tres etapas evolutivas morfológicas y fisiológicas distintas, estas tres formas principales son: amastigotes, epimastigotes y tripomastigotes (metacíclicos y sanguíneos) (Lidani *et al.*, 2019). La transmisión vectorial es considerada como el principal mecanismo de transmisión de *T. cruzi* (Bern *et al.*, 2020), aunque también puede adquirirse por otros mecanismos como transfusiones de sangre contaminada, trasplantes de órganos infectados, transmisión vertical de madre a hijo (congénita), consumo de agua y alimentos contaminados y accidental por exposición ocupacional (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018).

Se han reportado más de 130 especies de triatominos en el hemisferio occidental, muchas de las cuales se sabe que son portadoras de *T. cruzi*. El triatomo tiene muchos nombres comunes: chinche besucona o chinche hocicona (México), vinchuca (desde Ecuador hasta la Patagonia), chipo (Venezuela), pito (Colombia) y barbeiro (Brasil). Todas las especies son hematófagas. Asimismo, son insectos

hemimetábolos. En México existen 32 especies de artrópodos vectores de *T. cruzi*, distribuidos por todo el país, las principales especies intradomiciliarias son *Triatoma barberi* y *Triatoma dimidiata*. (De Fuentes & Gutiérrez-Cabrera, 2020).

Debido a la migración humana, la enfermedad de Chagas, la cual es endémica en los países de Latinoamérica, se ha convertido en un problema de salud en países no endémicos desarrollados. En países no endémicos como EUA, Canadá, España, Italia, Francia, Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda, y Japón, la transmisión de *T. cruzi* ocurre a través de transfusiones de sangre y trasplantes de órganos de donantes infectados, así como también por transmisión congénita de madre a hijo durante el embarazo (Castillo-Riquelme, 2017; Lidani *et al.*, 2019).

México es un país endémico para la enfermedad de Chagas, donde dos terceras partes del territorio son consideradas en riesgo de transmisión vectorial (Salazar-Schettino *et al.*, 2016), en donde, se considera un problema de salud pública ya que se estima que hay 1.1 millones de personas infectadas (Rojo-Medina *et al.*, 2018).

Para comprender los cuadros clínicos de la enfermedad de Chagas es fundamental considerar la gran capacidad de *T. cruzi* para invadir cualquier célula del organismo, con excepción del eritrocito. La enfermedad tiene dos fases clínicas; la aguda durante la cual, la parasitemia alcanza su punto máximo y la fase crónica, se puede dividir en dos etapas, la fase crónica asintomática (indeterminada) y la fase crónica sintomática (Chatelain, 2017; Rojo-Medina *et al.*, 2018).

Para el diagnóstico de esta enfermedad se utilizan métodos directos y técnicas serológicas tales como ELISA e inmunofluorescencia indirecta, establecidas como técnicas de referencia. En la fase aguda los estudios se centran en la búsqueda e identificación de *T. cruzi* en sangre (abordaje parasitológico), ya que en las etapas iniciales de la enfermedad se encuentran parasitemias importantes. En la fase crónica (asintomática o sintomática) las parasitemias son transitorias y por ello el diagnóstico se realiza fundamentalmente mediante la búsqueda de anticuerpos circulantes contra *T. cruzi* (abordaje serológico) (Rojo-Medina *et al.*, 2018).

Actualmente sólo existen dos antiparasitarios específicos aprobados para el tratamiento, que son el Benznidazol y el Nifurtimox (Salazar *et al.*, 2016).

La OMS enfatiza dos pilares fundamentales para la prevención de la enfermedad, la atención a los pacientes infectados, enfermos y sus convivientes, y la interrupción de la transmisión, en especial la transmisión vectorial intradomiciliaria, además de la transmisión transfusional y por trasplantes de órganos (Salazar-Schettino *et al.*, 2016). En toda Latinoamérica, las campañas de vigilancia a largo plazo han sido el componente principal de los programas de control de la enfermedad de Chagas (Gorla & Hashimoto, 2017).

## 2.- Objetivos

- Objetivo general

El objetivo de esta revisión es describir la biología del parásito *Trypanosoma cruzi* y sus vectores, en la epidemiología de la enfermedad de Chagas.

- Objetivos particulares

Analizar y sintetizar la información de los siguientes subtemas:

- ❖ Características generales de la enfermedad de Chagas
- ❖ Agente etiológico de la enfermedad
- ❖ Generalidades de los vectores
- ❖ Epidemiología
- ❖ Fases de la enfermedad
- ❖ Diagnóstico y tratamiento
- ❖ Prevención y control de la enfermedad de Chagas.



### 3.- Características generales de la enfermedad de Chagas

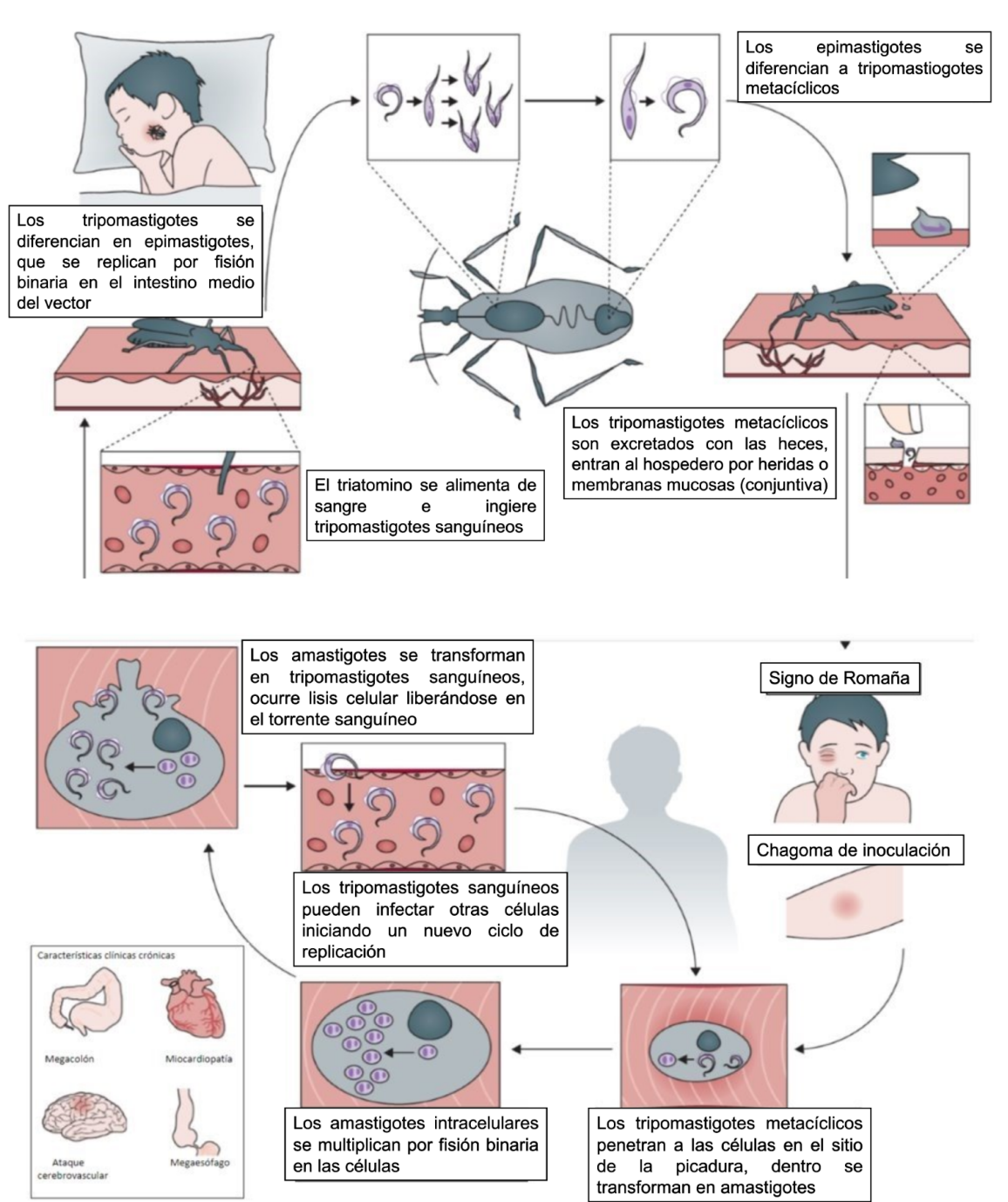
#### 3.1 Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi*

En el ciclo biológico natural están involucrados, el hombre, el artrópodo transmisor y un gran número de especies de mamíferos infectados. El ciclo inicia cuando el transmisor se alimenta de un mamífero infectado e ingiere, junto con la sangre, al parásito circulante *Trypanosoma cruzi* (Rojo-Medina *et al.*, 2018). Las etapas de desarrollo de *T. cruzi* se alternan entre formas no infectivas e infectivas. Los Amastigotes son formas no infectivas, pero son formas replicativas dentro del mamífero hospedero (vertebrado) y los epimastigotes son formas no infectivas, pero replicativas dentro del intestino del insecto vector (invertebrado). Los tripomastigotes sanguíneos se encuentran en la sangre del hospedero vertebrado y los tripomastigotes metacíclicos se encuentran en el recto del insecto vector, estos son considerados dos tipos diferentes de tripomastigotes infectivos, no replicativas en las etapas de desarrollo de *T. cruzi* (Onyekwelu, 2019).

El ciclo inicia cuando el insecto vector se alimenta de la sangre de un mamífero hospedero infectado con *T. cruzi*, al ingerir la sangre, con ella, los tripomastigotes sanguíneos. La mayoría de los tripomastigotes ingeridos pasan al estómago del insecto y se transforman en epimastigotes, pasando por una forma esférica transitoria conocida como esferomastigotes; los epimastigotes están mejor adaptados para sobrevivir al medio ambiente y se replican mediante fisión binaria, estos tienen aspecto fusiforme, membrana ondulante pequeña y poseen flagelo.

Los epimastigotes pasan al intestino donde se replican y se adhieren a la membrana perimicrovellosa, la cual está formada por las células del intestino medio posterior. La unión a la membrana perimicrovellosa (MPM) en el intestino medio del insecto es un paso esencial para la división del parásito y es importante en el proceso de la metaciclologénesis, la cual implica la transformación de los epimastigotes en tripomastigotes metacíclicos los cuales son la forma infectante. El conocimiento sobre los factores que desencadenan la metaciclologénesis no son bien conocidos, podría influir la falta de alimento, el adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y la adenilato ciclasa (AC) ya que estos inducen el cambio morfológico de epimastigotes a tripomastigotes metacíclicos (Onyekwelu, 2019; De Lana & Menezes, 2017). La metaciclologénesis ocurre en dos eventos: en el primero, *T. cruzi* detecta la pérdida de azúcares de su entorno y responde alargando su cuerpo celular, su flagelo y activando su mitocondria, lo que conduce al alargamiento de la membrana flagelar del tripanosoma, que es rica en esterol y más hidrófoba que la membrana somática; en el segundo, el alargamiento del flagelo permite que los tripanosomas se adhieran a una superficie hidrófoba y esta interacción desencadena la metaciclologénesis (Onyekwelu, 2019). El tripomastigote metacíclico tiene aspecto fusiforme y alargado, de aproximadamente 10-20  $\mu\text{m}$  de longitud y 1-3  $\mu\text{m}$  de ancho; posee un núcleo grande en su parte central, un flagelo y una membrana ondulante a lo largo de todo el cuerpo. Son expulsados a través de las deyecciones del triatomino, mientras éste se alimenta de sangre, deyecta en la piel del mamífero hospedero (vertebrado), el parásito penetra la piel a través

de las micro lesiones provocadas por la picadura del insecto o las que son ocasionadas por rascarse la zona de la picadura, también al frotar las mucosas (conjuntivas o nasales) (Pérez-Molina & Molina, 2018). Una vez dentro del hospedero humano, los tripomastigotes son fagocitados por macrófagos del tejido celular subcutáneo en el sitio de ingreso del parásito, y en el citosol de este tejido se diferencian en amastigotes. Los amastigotes tienen forma ovóide y miden entre 1,5 y 5  $\mu\text{m}$  de diámetro. Son capaces de replicarse por fisión binaria y de provocar la lisis celular con el fin de liberarse en forma de tripomastigotes sanguíneos con el objetivo de viajar a través de la sangre y la circulación linfática, para penetrar en otras células del cuerpo, lo que resulta en el tropismo para miocardiocitos, rbdomiocitos y leiomiocitos. Los tripomastigotes sanguíneos pueden ser ingeridos por otro vector continuando el ciclo biológico (Pérez-Molina & Molina, 2018). El ciclo selvático está relacionado con un hábitat silvestre donde se pueden infectar un gran número de especies de mamíferos. Los reservorios en la naturaleza son aquellos organismos capaces de alojar virus, bacterias, parásitos u otros microorganismos que pueden causar una enfermedad infecciosa zoonótica; para *T. cruzi*, estos son ratas, ardillas, armadillos, mapaches, coyotes, ovejas, lince, ratones, murciélagos, primates y zorros, además de éstos, ciertos animales domésticos como, gatos y perros; así como animales de corral (Pérez-Molina & Molina, 2018).



**Figura 1.** Ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*. (Modificado de: Pérez-Molina & Molina, 2018).

### 3.2 Mecanismos de transmisión

La transmisión vectorial es considerada como el principal mecanismo de transmisión de *T. cruzi* y sigue siendo la ruta predominante de nuevas infecciones en regiones endémicas (Bern *et al.*, 2020) y el más importante desde el punto de vista epidemiológico, por su conexión directa con los aspectos sociales, culturales y económicos de una población (Lidani *et al.*, 2019).

Se transmite por insectos (triatominos) que se alimentan de sangre, los que habitan en las viviendas en estrecho contacto con los seres humanos (vectores domésticos). Generalmente, la transmisión ocurre durante la noche cuando los insectos están más activos, momento en el cual ingieren la sangre de los humanos dormidos. El parásito se transmite durante este contacto, la infección es través de la deyección de los triatominos, en la que se encuentran los tripomastigotes metacíclicos y no en las glándulas salivales, como en la mayoría de otros vectores artrópodos (Brenière *et al.*, 2017; Jansen *et al.*, 2017).

En el proceso de infección, la saliva del triatomo tiene un papel importante, produce un efecto inhibitor sobre la activación de la vía clásica del complemento, el cual participa en la lisis de agentes extraños. La saliva afecta particularmente la activación de linfocitos T y B, macrófagos y células dendríticas. Por lo tanto, la saliva es capaz de crear un entorno local propicio para la invasión celular por el parásito (Brenière *et al.*, 2017).

Otras fuentes de infección incluyen: transfusiones sanguíneas, trasplante de órganos infectados, transmisión vertical de la madre al feto, vía oral y por accidentes de laboratorio (Jaramillo *et al.*, 2017).

La transfusión sanguínea es el segundo mecanismo más común por el cual ocurre la transmisión. Esta se lleva a cabo cuando existe transfusión de sangre de donadores infectados, asintomáticos y que no tenían conocimiento que estuvieran infectados. Debido a la persistencia del parásito en el organismo, los individuos infectados pueden ser responsables de la transmisión del parásito por donación de sangre a lo largo de su vida (Brenière *et al.*, 2017; Álvarez-Hernández *et al.*, 2018).

Antes de la década de los 50s, el riesgo de infección por *T. cruzi* durante la transfusión de sangre era alto en áreas endémicas debido a la falta de control mediante tamizaje en los bancos de sangre. Los primeros casos de personas que contrajeron la infección por transfusión de sangre se describieron en 1952 en Brasil. Fue solo con la propagación del VIH en la década de 1980 que se implementaron programas efectivos de control sanguíneo en bancos de sangre de la mayoría de los países latinoamericanos. Esto abrió el camino para prevenir otras enfermedades infecciosas en muchos de los países endémicos, la transmisión sanguínea de *T. cruzi* disminuyó drásticamente después de la implementación de controles obligatorios en los bancos de sangre en países endémicos. Sin embargo, a pesar de estos logros, el control de los bancos de sangre sigue siendo un gran desafío, porque algunos países endémicos aún no

han introducido el tamizaje de sangre a sus donantes o lo han hecho recientemente (Brenière *et al.*, 2017).

Este tipo de transmisión ha ido en declive en países desarrollados, sin embargo, el problema persiste en países en desarrollo donde la falta de recursos y protocolos no permiten realizar el tamizaje necesarios al 100% de los donadores en bancos de sangre (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018; Jansen *et al.*, 2017).

Dentro de los mecanismos menos frecuentes, se encuentra la transmisión por trasplante de órganos infectados, estos casos han sido reportados en órganos como el corazón, páncreas, hígado y médula ósea, ya sea por donación de órganos o de cadáveres (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018; Jansen *et al.*, 2017).

Hay poca experiencia e información relacionada con la transmisión de *T. cruzi* durante los trasplantes de órganos de donantes infectados, pero, como en el caso de las transfusiones de sangre, las personas que reciben un órgano de un donante infectado pueden adquirir al parásito y desarrollar la enfermedad de Chagas en etapa aguda (Brenière *et al.*, 2017).

Debido al tratamiento inmunosupresor en el individuo receptor, una pequeña cantidad de parásitos presentes en el injerto pueden desarrollarse muy rápidamente. Entre los casos recientemente revisados de trasplantes de órganos de donantes infectados por *T. cruzi* a receptores, se han reportado en Argentina, Brasil y en los Estados Unidos, la mayoría de ellos están relacionados con trasplantes de riñón, hígado y corazón, pero también se ha informado la transmisión por trasplante de pulmón. Además, esto muestra que la transmisión de

*T. cruzi* de un donante infectado no es una regla general, y la proporción de receptores infectados durante el trasplante de órganos parece depender del tipo de órgano, el trasplante de corazón de un donante infectado por *T. cruzi* tiene implicaciones más graves (Brenière *et al.*, 2017; Jansen *et al.*, 2017).

Además, aunque algunos de los receptores infectados durante el trasplante fallecieron por la enfermedad de Chagas, en la mayoría de los casos revisados, el tratamiento oportuno de los receptores infectados con fármacos tripanocidas fue eficaz. En este contexto, en Argentina, Estados Unidos y España se han publicado varias guías y recomendaciones relacionadas con el trasplante de órganos de donantes infectados por *T. cruzi* (Brenière *et al.*, 2017).

En general, los diferentes grupos de trabajo afirman que el trasplante de un órgano de un donante infectado es aceptable y factible cuando existe un seguimiento intensivo de la infección por *T. cruzi* en el receptor y se pueda administrar una terapia rápida con fármacos tripanocidas, sin embargo, se recomienda evitar el trasplante de corazones de donantes infectados por *T. cruzi*; actualmente, en Argentina, los corazones de donantes infectados se descartan. En Argentina, todos los donantes de órganos se someten a pruebas de detección de la infección por *T. cruzi* en el momento de la obtención del órgano (Brenière *et al.*, 2017)

En Estados Unidos y España, países no endémicos, se recomienda la detección de *T. cruzi* en posibles donantes nacidos en Latinoamérica (Brenière *et al.*, 2017).



La transmisión vertical, transplacentaria, materno-fetal o congénita ocurre debido a la presencia de una parasitemia durante el embarazo, aunque puede ocurrir en cualquier fase de la enfermedad, la mayoría de las veces ocurre durante la fase aguda. Esta forma de transmisión estaba limitada solo en las áreas rurales, sin embargo, el número de casos en las ciudades ha venido en aumento, debido a la migración desde las zonas rurales a las ciudades y otros países (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018).

La transmisión materno-fetal puede ser "prenatal" (en el útero) o "perinatal" (en el momento del parto) de igual forma deben ser excluidos cuando se identifique que haya sido por la transmisión de parásitos muertos o se detecte ADN parasitario en la madre y que probablemente también se encuentren en la sangre fetal (Carlier & Truyens, 2017).

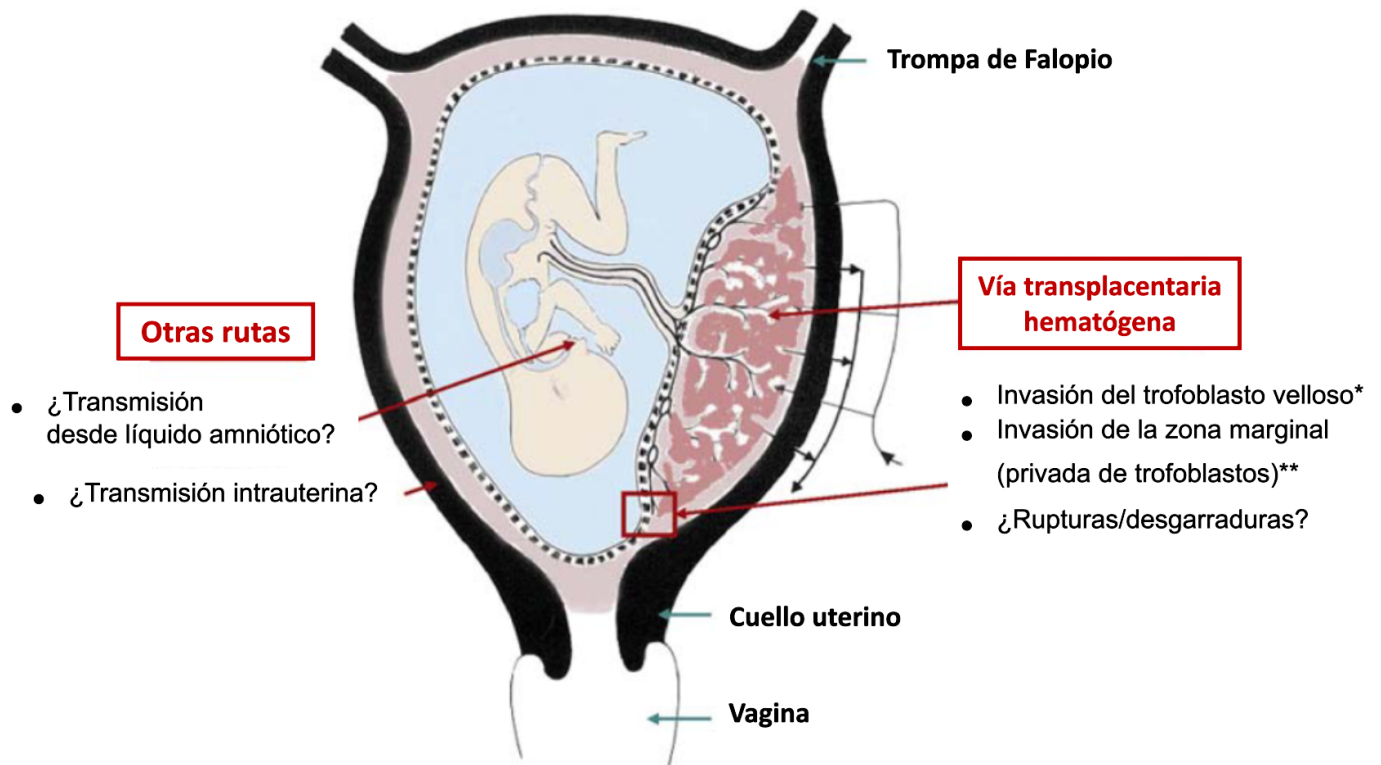
Un posible modo de transmisión materno-fetal podría ser a través de parásitos liberados en el líquido amniótico (LA), ya que por medio de éste los fetos pueden contaminarse por vía oral o pulmonar, se han notificado infecciones pulmonares por *T. cruzi* en mortinatos (Carlier & Truyens, 2017).

Debido a la presencia de potentes péptidos antimicrobianos en el LA, los parásitos no son identificados mediante observación microscópica, inclusive el ADN parasitario apenas se detecta en el LA o en el contenido de líquido gástrico aspirado en los recién nacidos de madres infectadas (Carlier & Truyens, 2017).

La posibilidad de invasión placentaria/fetal directamente de la pared uterina (vía transuterina) queda por determinar, ya que se observan nidos de amastigote de *T.*

*cruzi* en deciduas placentarias de madres que han dado a luz a recién nacidos infectados. Esta ruta requiere que los parásitos crucen la barrera trofoblástica, la cual es la primera línea de defensa placentaria (Carlier & Truyens, 2017).

trofoblasto zona marginal



**Figura 2.** Posibles rutas de transmisión materno-fetal de *T. cruzi*. \*En caso de grandes cantidades de parásitos en el espacio intervilloso placentario; \*\* en caso de cantidades moderadas de parásitos en el espacio intervilloso placentario (Modificado de: Carlier & Truyens, 2017).

Brumpt describió la transmisión oral en 1913, este mecanismo no fue objeto de atención hasta las últimas décadas. Actualmente, también se ha sugerido como una ruta de infección natural para animales salvajes y domésticos que comen triatominos infectados (Brenière *et al.*, 2017). Se produce por la ingestión de heces de triatominos con *T. cruzi* mediante la contaminación de los utensilios utilizados para preparar alimentos y el consumo de sangre o carne de animales salvajes (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018).

La primera demostración experimental de esta vía de transmisión se realizó infectando con éxito ratas después de alimentarlas con sangre que contenía tripomastigotes de *T. cruzi*. Posteriormente, muchos otros experimentos llevados a cabo con mamíferos confirmaron la transmisión de *T. cruzi* por vía oral al ingerir triatominos infectados, animales infectados y alimentos contaminados con heces de triatominos infectados (Brenière *et al.*, 2017).

En el humano, la posibilidad de transmisión oral de *T. cruzi* se ha considerado recientemente como un problema grave, ya que los episodios micro epidémicos o epidémicos de la enfermedad de Chagas aguda se han notificado cada vez más en áreas sin triatominos domiciliados o con un bajo nivel de infestación doméstica por triatominos. Cuando varios casos agudos graves aparecen al mismo tiempo en una familia o una comunidad, o durante una comida común (reuniones, celebraciones), la investigación sistemática generalmente levanta sospechas de una vía oral de infección (Brenière *et al.*, 2017).

Debe sospecharse si dos o más casos agudos confirmados ocurren simultáneamente con un vínculo epidemiológico entre ellos y no existen triatomínicos domésticos o peridomésticos, y el paciente presenta signos y síntomas graves. Se han producido brotes tras la ingestión de jugo de caña de azúcar y agua contaminada con heces de triatomínicos en Brasil, Colombia y Venezuela (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018).

La transmisión por accidentes de laboratorio se debe a una pobre o nula implementación de medidas de bioseguridad en los laboratorios cuando se llevan a cabo procesos clínicos o experimentales, como pinchaduras accidentales con agujas infectadas, así como el control y manejos de animales de laboratorio infectados, además de la transmisión conjuntival debida a la exposición de aerosoles después de la centrifugación de muestras contaminadas (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018)

Las personas que trabajan en laboratorios clínicos o de investigación corren el riesgo de contraer la infección por *T. cruzi*, particularmente a través del manejo de materiales que contienen parásitos viables como tripomastigotes sanguíneos o tripomastigotes metacíclicos. Generalmente no hay interés en su divulgación (incluso pueden ocultarse o negarse), ya que puede significar reglas de seguridad inapropiadas o falta de experiencia técnica por parte del laboratorio o investigador involucrado (Brenière *et al.*, 2017).

En 65 laboratorios, en 2001, se documentaron casos adquiridos de infección por *T. cruzi*, mostrando que la fuente de contaminación más frecuente resulta de la

autoinoculación accidental de parásitos con agujas contaminadas durante el desarrollo de experimentos con animales de laboratorio, como también por el contacto de la piel o mucosas con aerosoles o gotitas de materiales infectados, sobrenadantes de cultivo de tejidos de *T. cruzi*, heces de triatominos y sangre infectada. El manejo de medios de cultivo representa un riesgo elevado de accidente, ya que en los cultivos antiguos los epimastigotes (fase no infecciosa) pueden transformarse en tripomastigotes (fase infecciosa) (Brenière *et al.*, 2017).

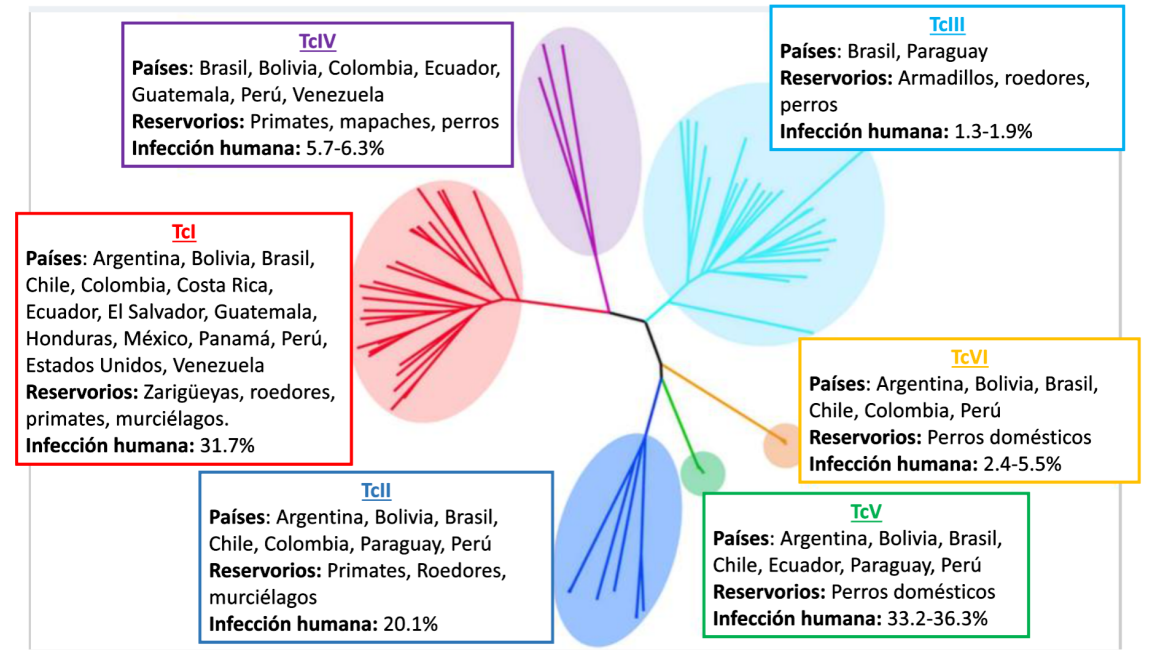
#### 4.- Agente etiológico

##### 4.1 *Trypanosoma cruzi*

*Trypanosoma cruzi* es un protozooario, flagelado e intracelular obligado. Pertenece al orden Kinetoplastida, familia Trypanosomatidae, género *Trypanosoma* y subgénero *Schizotrypanum*. Tradicionalmente se clasificó en el grupo *T. cruzi* I y *T. cruzi* II, los cuales eran vinculados al ciclo doméstico y selvático respectivamente. Este último, a su vez, se subdividió en 5 subgrupos (IIa-e), que explican las diferencias en términos de variabilidad genética, distribución regional y potencial para desarrollar patología cardíaca o gastrointestinal. El consenso actual recomienda que las cepas de *T. cruzi* se clasifiquen en seis grupos principales, denominados unidades discretas de tipificación (DTU's), asociados a diversos aspectos clínicos y localización como se observa en la tabla 1 y en la figura 3 (Zingales *et al.*, 2012; Zingales, 2018).

**Tabla 1.** Unidades de Tipificación Discretas (DTUs) en *Trypanosoma cruzi*. (Modificado de: Zingales *et al.*, 2012).

DTU	Aspectos clínicos	Localización
TcI	Miocardopatía chagásica y meningoencefalitis asociada en pacientes con SIDA	Amazonia, América del Norte (México y Estados Unidos), Centro y Sur (Colombia y Venezuela)
TcII	Cardiomiopatía y megasíndromes digestivos	Brasil y Cono Sur
TcIII	Rara en humanos	De Venezuela hasta Argentina
TcIV	Brotos orales	América del Norte y del Sur
TcV	Cardiomiopatía y mega síndromes digestivos	Cono Sur, Gran Chaco
TcVI	Cardiomiopatía y megasíndromes digestivos	Ecuador, Colombia, Cono Sur y el Gran Chaco
Tc bat	Presente en murciélagos	Panamá, Colombia y Brasil



**Figura 3:** Características clave de los principales linajes genéticos de *Trypanosoma cruzi* (Modificado de: Amanda *et al.*, 2017).

*T. cruzi* tiene la capacidad de infectar cualquier célula, principalmente macrófagos, fibroblastos y células epiteliales, excepto eritrocitos. Durante su ciclo de vida, el parásito pasa por tres etapas evolutivas morfológicas y fisiológicas distintas, que se identifican por la posición del cinetoplasto en relación con el núcleo celular y la zona donde emerge el flagelo, estas tres formas principales son: amastigotes, epimastigotes y tripomastigotes (metacíclicos y sanguíneos) (Lidani *et al.*, 2019 ; De Lana & de Menezes, 2017).

*T. cruzi* es un parásito que se transmite entre más de 100 especies de mamíferos, ubicados en 7 órdenes diferentes y decenas de especies de insectos vectores, chinches de la familia Reduviidae. Las aves y los vertebrados de sangre fría son

reservorios del parásito, pero puede actuar como una fuente de alimentación para los triatomíneos, lo que incrementa sus posibilidades de supervivencia, y contribuye indirectamente, al mantenimiento del parásito en la naturaleza. Los diversos entornos (hábitats y nichos) donde se puede encontrar el parásito, consisten en numerosos microfocos de transmisión que presentan perfiles epidemiológicos peculiares. *T. cruzi* es capaz de colonizar casi todos los tejidos de los mamíferos huéspedes, como las glándulas olfativas de *Didelphis* spp. (Tlacuache) y *Lutreolina crassicaudata* (Zarigüeya), así como la córnea de *Thrichomys apereoides* (roedor) (Jansen *et al.*, 2017).

El origen de *Trypanosoma cruzi* data de hace unos 80 millones de años en el “Supercontinente Sur” conformado por Sudamérica, Antártida y Australia, que permanecieron unidos después de su separación de África. En este escenario, marsupiales y edentatas (mamíferos con pocos o ningún diente que incluye perezosos, armadillos y osos hormigueros y anteriormente también los pangolines), que representaban las especies de animales que fueron aceptados como los primeros hospederos de *T. cruzi*. En esta hipótesis existe un conflicto, ya que en ese continente no había insectos hematófagos. Por lo tanto, se propuso que la transmisión del parásito en ausencia del vector ocurrió muy probablemente por: (1) depredación de mamíferos infectados; (2) material de las glándulas anales de zarigüeyas infectadas (por ingestión y/o contacto con mucosas y piel lesionada), ya que estas glándulas pueden mantener el ciclo de multiplicación



extracelular de *T. cruzi* y eliminar las formas meta cíclicas infecciosas; y/o (3) vía congénita (Jansen *et al.*, 2017).

#### 4.2 Estadios evolutivos

*T. cruzi* pasa por tres procesos evolutivos morfológicos y fisiológicos distintos durante su ciclo, que se identifican por la posición relativa de la cinetoplasto en relación con el núcleo celular y la emergencia del flagelo, estos estadios evolutivos son: amastigotes, epimastigotes y tripomastigotes (De Lana & de Menezes, 2017).

Los amastigotes son estadios intracelulares redondos en células de mamíferos, que muestran un flagelo corto y poco visible que no está libre del cuerpo celular cuando se observan en el microscopio electrónico (como se observa en la figura 4). Estas formas se multiplican por fisión binaria longitudinal, esta forma puede reproducirse en cultivo celular de diferentes tipos de células de mamíferos, miden aproximadamente 25 mm de largo y 2 mm de diámetro y son infecciosos para los mamíferos (De Lana & de Menezes, 2017).

Los epimastigotes miden 20-40 mm de largo y están presentes en el tracto intestinal y la orina del insecto vector; en el insecto se multiplican por fisión binaria longitudinal y presentan un flagelo libre que se origina en la posición anterior del núcleo. Esta forma del parásito puede reproducirse en líquido, medio de cultivo y no es infeccioso para los mamíferos (De Lana & de Menezes, 2017).

Los tripomastigotes presentan un gran flagelo libre que se origina después del núcleo. Esta es la más importante, clásicamente conocida como forma infecciosa. Los tripomastigotes están presentes en la sangre de los hospederos mamíferos (tripomastigotes sanguíneos), los triatomínicos vectores se infectan durante la ingestión de sangre. Esta forma también está presente en las heces y orina de los vectores, se denominan tripomastigotes metacíclicos, los cuales se depositan durante la alimentación sobre la piel o mucosas del hospedero. Se desarrollan a partir de los epimastigotes mediante un proceso de metacicloogénesis y durante la fase estacionaria de crecimiento en cultivos axénicos o de amastigotes de cultivos celulares. Estas formas no se multiplican (De Lana & de Menezes, 2017).

Los esferomastigotes son una forma transitoria que se encuentra en el estómago del vector invertebrado; las células son esféricas con flagelo extracelular que bordea el cuerpo del parásito, mide aproximadamente 2-4  $\mu\text{m}$  (Schaub *et al.*, 2016).

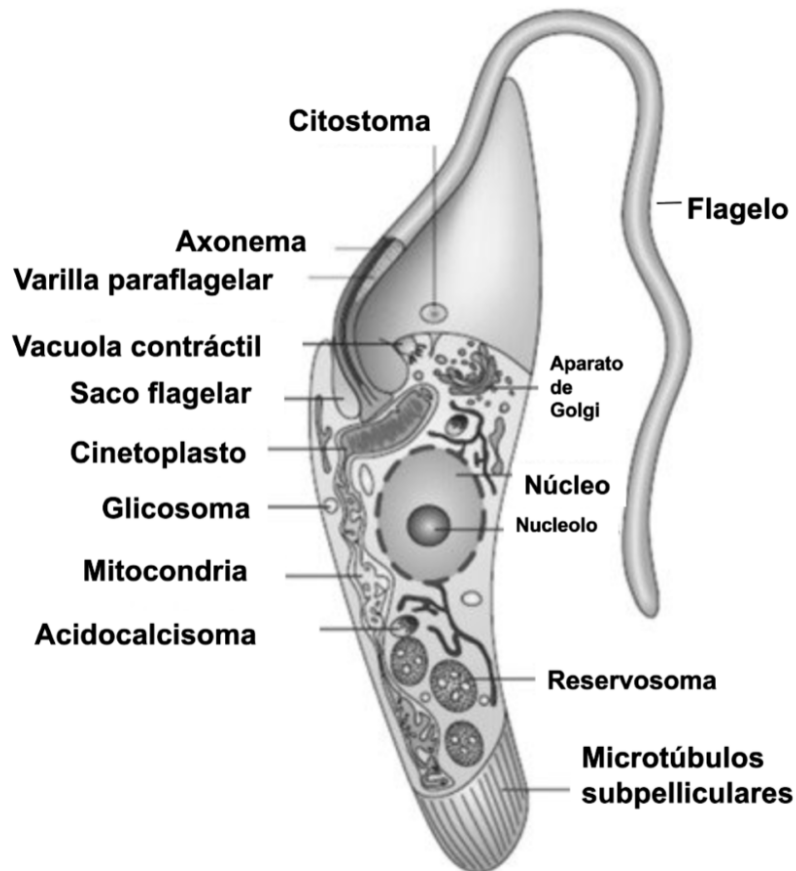


**Figura 4.** Estadios evolutivos de *Trypanosoma cruzi*: esferomastigote (a), epimastigote (b), tripomastigote metacíclico (c), tripomastigote sanguíneo (d); Tinción Giemsa (escala: 5  $\mu$ m) (Tomado de: Schaub *et al.*, 2016)

#### 4.3 Ultraestructura de *Trypanosoma cruzi*

La familia Trypanosomatidae se caracteriza por la presencia de un flagelo y una sola mitocondria ramificada, que se extiende por todo el cuerpo celular, además de organelos como el cinetoplasto, el glicosoma, el aparato de golgi, la varilla

paraflagelar, un saco flagelar altamente especializado y una capa de microtúbulos subpelliculares (Gonçalves *et al.*, 2019 ; De Souza *et al.*, 2017).



**Figura 5.** Ultraestructura de *T. cruzi*. (Modificado de: De Souza *et al.*, 2017).

El núcleo puede presentar distintas morfologías dependiendo el estadio del parásito, se encuentra envuelto por membranas típicas con poros, cromatina condensada dispersa por todo el nucleoplasma y un nucleolo típico encontrado en epimastigotes, pero no en amastigote o tripomastigote. Tanto el material nuclear como la membrana nuclear persisten intactas durante todo el proceso de mitosis,

que se caracteriza por la presencia de microtúbulos micronucleares, la dispersión de la cromatina y la aparición de placas densas. La membrana nuclear presenta una alta densidad de poros, lo que indica una alta tasa de intercambio nucleocitoplasmático (De Souza *et al.*, 2017).

Una vista cercana del citoplasma de los tripanosomátidos revela la presencia de muchos ribosomas. Algunos ribosomas se encuentran dispersos aleatoriamente por todo el citoplasma y algunos están asociados con el retículo endoplásmico y otros forman gránulos compuestos de ARNm liberados de polisomas y proteínas de unión a ARN involucradas en la regulación intraduccional. (De Souza *et al.*, 2017).

El cinetoplasto es una estructura circular característica de los organismos del orden Kinetoplastida, aparece como una estructura densa y está compuesta de ADN de cinetoplasto (ADNk), está situado cerca del núcleo y su forma y organización estructural varían según la etapa de desarrollo del protozoo. Los tripanosomátidos poseen una mitocondria única y altamente ramificada, su apariencia varía según la fase del ciclo de vida en que se encuentra *T. cruzi*, esta presenta una doble membrana que está directamente relacionada con el cinetoplasto, que se encuentra en una porción especializada de la mitocondria dentro de la matriz mitocondrial, perpendicular al eje del flagelo (De Souza *et al.*, 2017).

En el cinetoplasto hay dos tipos de ADN circular: minicírculos y maxicírculos. Hay varios miles de minicírculos, que varían en tamaño desde alrededor de 0,5 a 2,5 kb (dependiendo de la especie), y unas pocas docenas de máxicírculos, que van de 20 a 40 kb. Juntos, los maxicírculos y minicírculos representan aproximadamente el 30% del genoma celular total (De Souza *et al.*, 2017).

Los maxicírculos son estructural y funcionalmente análogos al ADN mitocondrial. La asociación de ADNk y la membrana de la mitocondria está formada por filamentos conocidos como filamentos unilaterales. La conexión entre la parte exterior de la membrana mitocondrial y el cuerpo basal está hecha por otros filamentos. Juntos, el cuerpo probasal y las dos estructuras citoesqueléticas se han designado como Complejo de Conexión Tripartita del cinetoplasto (el que da estabilidad al flagelo en los 3 estadios) (De Souza *et al.*, 2017).

El parásito también presenta glicosomas, que son estructuras esféricas con una matriz homogénea que está rodeada por una membrana y distribuida por toda la célula. Son un tipo especial de peroxisoma, designado como glicosoma debido a la concentración de enzimas de la vía glucolítica en este organelo. El glicosoma no posee un genoma. Por lo tanto, todas las proteínas que se encuentran en él están codificadas por genes nucleares, traducidas en ribosomas libres y luego importadas postraduccionalmente al orgánulo. La biogénesis del glicosoma parece ser similar a la del peroxisoma. (De Souza *et al.*, 2017).

Todos los tripanosomátidos tienen un complejo flagelar, con un cuerpo basal en la base del flagelo. Incluso en la forma llamada amastigote intracelular, se observa un flagelo corto (De Souza *et al.*, 2017).

El flagelo está compuesto por nueve pares de microtúbulos (distribuidos en forma de círculo) y dos microtúbulos centrales dentro de una matriz citoplasmática rodeada por una membrana, además, contiene una estructura compuesta por un arreglo de filamentos complejo que, debido a su ubicación, se llama el paraxial o varilla paraflagelar, que está hecha de una compleja matriz de filamentos unidos al axonema. El cinetosoma o cuerpo basal es una continuación del flagelo y está relacionado al cinetoplasto por medio de filamentos proteicos. En la base del flagelo se encuentra el saco flagelar que es una invaginación por medio de la cual el flagelo se implanta en el cuerpo celular (De Souza *et al.*, 2017).

En la parte más profunda de la invaginación, la membrana continúa como la membrana flagelar. En el sitio de emergencia, la membrana flagelar entra en contacto con la membrana que recubre el cuerpo celular. Algunos componentes citoesqueléticos se concentran en esta región, formando lo que se ha descrito como collar de saco flagelar que rodea todo el flagelo y establece contacto con los microtúbulos subpelliculares (De Souza *et al.*, 2017).

Los tripanosomátidos son células muy polarizadas y su actividad endocítica está restringida a las regiones del saco flagelar y del citostoma. Primero, la endocitosis solo ocurre a niveles altos en el epimastigote; segundo, los epimastigotes tienen

dos sitios en los que tiene lugar la captación de macromoléculas: El saco flagelar y en el citostoma (De Souza *et al.*, 2017).

El citostoma está involucrado en la actividad endocítica del parásito, especialmente en los epimastigotes, donde es responsable del 85% de la endocitosis. Es una invaginación de la membrana plasmática acoplada a unos pocos microtúbulos especiales que penetran la célula casi hasta el núcleo. La apertura de este complejo tiene un diámetro de hasta 0.3 $\mu$ m. Hay una región especializada de la membrana que recubre el parásito que comienza en la apertura del citostoma y se proyecta hacia el saco flagelar. El citostoma es el mayor responsable de la ingestión de macromoléculas y tiene una naturaleza ácida. En relación con la ultraestructura del citostoma y la citofaringe, se observó que el citostoma presenta un citoesqueleto compuesto por dos conjuntos de microtúbulos (un triple que comienza debajo de la membrana del citostoma y un cuarteto que se origina debajo de la membrana del saco flagelar y sigue la cresta preoral antes de llegar a la citofaringe) (De Souza *et al.*, 2017).

Los reservosomas se han descrito como una estructura exclusiva de los epimastigotes (estos desaparecen durante la transformación de epimastigotes a tripomastigotes), contienen proteasas y almacenan proteínas como resultado de la actividad endocítica, estos orgánulos se concentran en la región posterior del parásito. Además, acumulan cruzipaina, la cual es una proteína que juega un papel importante en los procesos de internalización de *T. cruzi* en las células del hospedero, de igual forma acumula a sus inhibidores naturales, la chagasina y la



serina carboxipetidasa. Los orgánulos son ácidos y tienen una H1-ATPasa de tipo P (De Souza *et al.*, 2017; Onyekwelu, 2019).

Los acidocalcisomas son estructuras esféricas distribuidas por todo el cuerpo celular, que tienen muchas funciones entre otras, el almacenamiento de compuestos de calcio, magnesio, sodio, potasio, zinc y hierro; la homeostasis del pH; y la osmorregulación, función que implica la interacción del acidocalcisoma con la vacuola contráctil. Otra función clave de los acidocalcisomas es la acumulación de fosfato, pirofosfato y polifosfato inorgánico (De Souza *et al.*, 2017).

La vía secretora en *T. cruzi* involucra el retículo endoplásmico (RE), el complejo de Golgi y un sistema de vesículas que brotan de las cisternas de Golgi y migran hacia el saco flagelar, donde se fusionan y descargan su contenido en el saco flagelar. Se observan cisternas de RE alrededor del núcleo, y estas se irradian hacia todas las regiones de la célula, especialmente la región periférica que contiene microtúbulos. El aparato de Golgi interviene en la glicosilación proteica, mientras que los reservosomas contienen proteasas y almacenan proteínas provenientes de la actividad endocítica (éstos desaparecen durante la transformación de epimastigotes a tripomastigotes). Las vesículas endocíticas brotan del citostoma (primordialmente) y del bolsillo flagelar. Estas vesículas se fusionan con los reservosomas, que contienen cruzipaina (cisteína proteasa). La enzima se expresa en los tres estadios del parásito y está presente en organelos

relacionados con los lisosomas; la mayor concentración de cruzipaina se encuentra en los reservosomas (De Souza *et al.*, 2017).

En el citoesqueleto, se observa la presencia de microtúbulos subpeliculares distribuidos por todo el cuerpo celular, excepto en la región del bolsillo flagelar (De Souza *et al.*, 2017).

## 5.-Generalidades de los vectores

### 5.1 Vectores de *Trypanosoma cruzi*

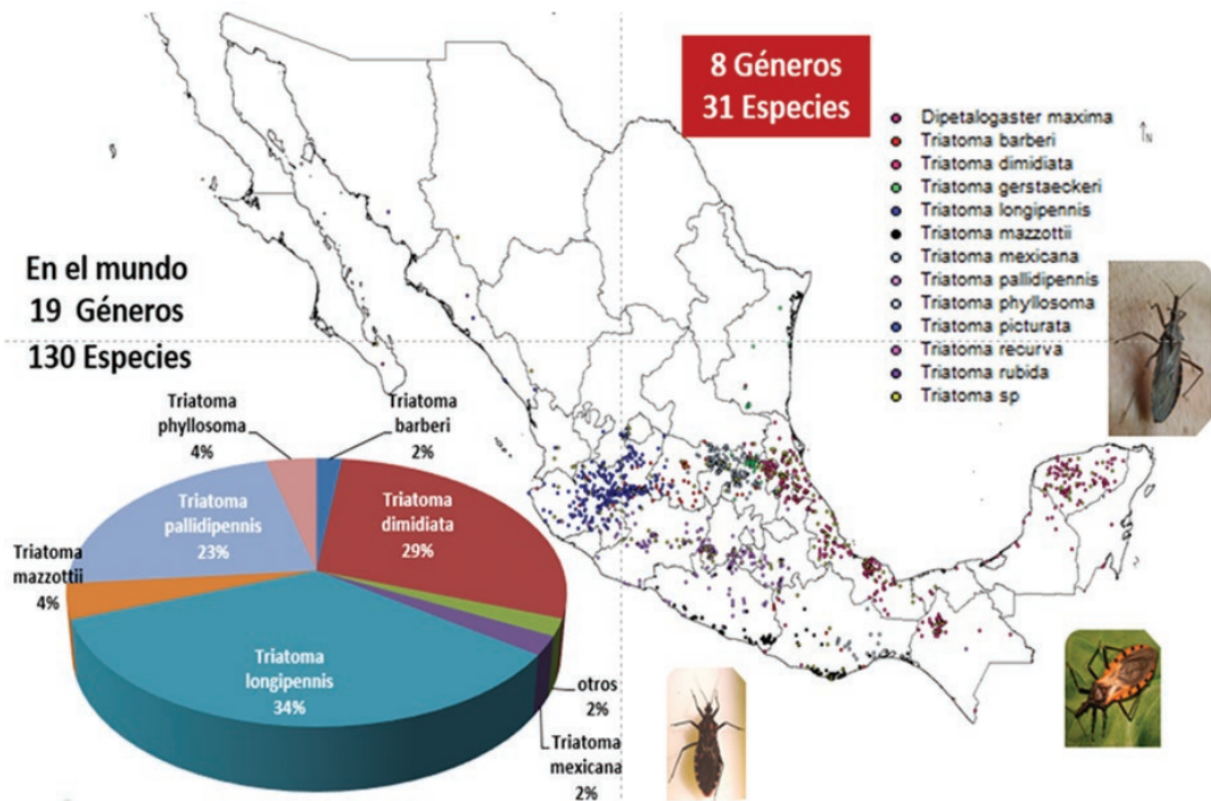
Se han reportado más de 130 especies de triatomíneos en el hemisferio occidental, muchas de las cuales se sabe que son portadoras de *T. cruzi*. Sin embargo, algunas especies son responsables de la transmisión de este parásito en humanos, debido a que son propensos a colonizar hábitats humanos y/o peridomicilio, que les permitió adaptarse a un ciclo doméstico como es el caso de *Triatoma infestans* y *Pannstrongylus megistus* en el Cono Sur (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay), *Triatoma dimidiata* desde el norte de México hasta los países andinos, y *Rhodnius prolixus* en Centroamérica y norte de Sudamérica (Bern *et al.*, 2020).

Los triatomíneos tienen diferentes nombres comunes como chinche besucona o chinche hocicona (México), vinchuca (desde Ecuador hasta la Patagonia), chipo (Venezuela), pito (Colombia) y barbeiro (Brasil) (De Fuentes & Gutiérrez-Cabrera, 2020; Schaub *et al.*, 2016).

Todas las especies son hematófagas, son insectos hemimetábolos, es decir, que tienen una metamorfosis incompleta ya que el desarrollo incluye la fase de huevo, cinco estadios ninfales y adulto. Estos insectos tienden a alimentarse preferentemente por la noche, mientras que sus huéspedes vertebrados están dormidos y durante el día permanecen en acinesia (De Fuentes & Gutiérrez-Cabrera, 2020; Schaub *et al.*, 2016).

*Triatoma* es el género más numeroso de la familia Triatominae, con más de 80 especies reconocidas formalmente. Las especies del género ocupan una amplia gama de hábitats que se asocian principalmente con mamíferos y aves. Muchas especies de triatominos son específicas o preferencialmente arbóreas y se encuentran en nidos de pájaros, palmeras, árboles huecos y debajo de las cortezas de los árboles (Gorla & Noireau, 2017).

Existen 32 especies de artrópodos vectores de *T. cruzi* en México, distribuidos por todo el país, y el área endémica de estos vectores cubre dos tercios del Territorio mexicano; entre ellos, las principales especies intradomiciliarias son *Triatoma barberi* en 12 estados y *Triatoma dimidiata* en 16 (Salazar-Schettino *et al.*, 2016).



**Figura 6.** *Distribución* de triatominos en México. Fuente: (Rojo-Medina *et al.*, 2018).

*Triatoma dimidiata* está ampliamente distribuida en México, su presencia ha sido reportada en el sur, centro, este (Golfo de México) y norte del país; es un vector importante de *T. cruzi* que se encuentra en el centro de México, Península de Yucatán, Centroamérica, norte de Colombia, Venezuela y Ecuador, actualmente está considerado como uno de los vectores más importantes en esta región ya que las actividades para el control de *R. prolixus* han avanzado sustancialmente y esta condición favorece la dispersión de *T. dimidiata* (Gorla & Noireau, 2017).

Esta especie tiene diversidad fenotípica, genotípica y de comportamiento en hábitats silvestres, peridomésticos y domésticos en toda el área geográfica donde se ubica. Es un vector domiciliado en varios estados de México, en Belice y algunas partes de Guatemala; en la mayor parte de Centroamérica y México, se encuentran poblaciones silvestres y peridomésticas. En Ecuador, no se han reportado poblaciones silvestres y se considera un vector exclusivamente doméstico. En las diferentes áreas geográficas, las poblaciones silvestres de *T. dimidiata* se han encontrado en una gran variedad de microhábitats, como en la corteza de árboles muertos y huecos, palmeras, montones de rocas, ruinas mayas, cuevas ocupadas por murciélagos y nidos de varios mamíferos entre los que se encuentran zarigüeyas y armadillos (Gorla & Noireau, 2017).

Las especies del complejo *Meccus* (*M. pallidipennis*, *M. longipennis*, *M. phyllosoma*, *M. bassolsae*, *M. picturatus* y *M. mazzottii*) y *Triatoma barberi* están restringidas a México y se consideran vectores de importancia en el país. Actualmente, *T. barberi* se considera uno de los vectores más importantes en la República Mexicana, por su distribución en los estados Colima, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Michoacán, Morelos, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Tlaxcala y Veracruz; por los parámetros entomológicos (domiciliación, infestación, infección natural y tiempo entre alimentación y deyección) y por la asociación a patología cardíaca y digestiva en los humanos (Gorla & Noireau, 2017).

*Meccus pallidipennis* se ha capturado en los estados de Colima, Estado de México, Guanajuato, Guerrero, Jalisco, Michoacán, Morelos, Nayarit, Oaxaca,

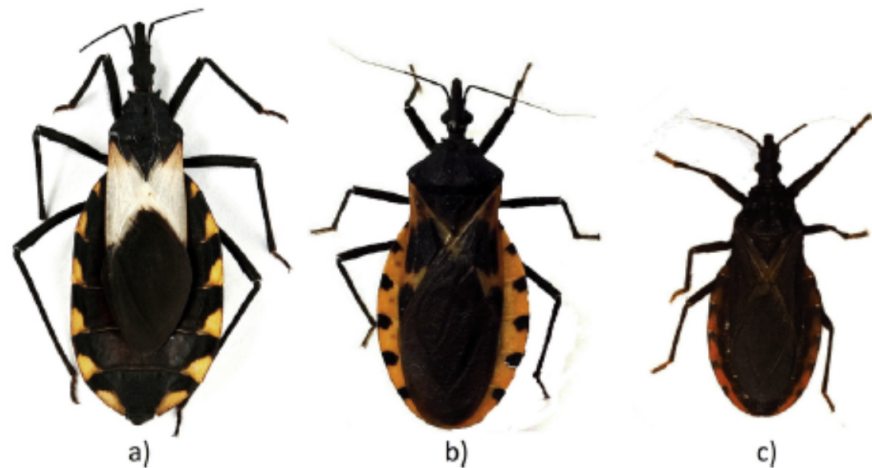
Puebla, Querétaro, Veracruz y Zacatecas (Salazar-Schettino *et al.*, 2010). Se ha encontrado a una altura de 200 a 1580 m.s.n.m, el adulto macho mide 32-35 mm y la hembra 31-34 mm (Salazar-Schettino *et al.*, 2010). Este insecto se ha encontrado asociado a reservorios silvestres y en el peridomicilio. En áreas urbanas, *M. pallidipennis* está asociado a la presencia de perros, ardillas, cerdos y zarigüeyas cerca de casas y áreas sin construcciones (Franzini-Junior *et al.*, 2018).

En el estado de Morelos se ha capturado al vector en el domicilio y peridomicilio a plena luz del día, lo que indica que es una especie con fototaxia positiva (Ramsey *et al.*, 2005).

Un estudio realizado en la ciudad de Cuernavaca, Morelos, reporta que de los 1060 triatominos capturados, 1035 pertenecieron a la especie *M. pallidipennis*, y que fueron capturadas alrededor de las casa, lo que comprueba su hábitat peridoméstico. Otra investigación realizada en este mismo estado indica que la distribución en el área doméstica fue de 41 ejemplares capturados (32 adultos y 9 ninfas) con 29% de infección natural; en el área peridoméstica fue de 48 ejemplares (31 adultos y 17 ninfas) con 4% de infección natural y en el área silvestre con 186 ejemplares (113 adultos y 73 ninfas) con 20% de infección natural. De acuerdo a esto, se concluyó que su ciclo es preferentemente silvestre (Salazar-Schettino *et al.*, 2010).

En otro estudio se informa del hallazgo de pocas formas metacíclicas en sus heces y un patrón de defecación prolongado, por lo que se comenta que

con estos dos factores *M. pallidipennis*, es un mal vector para *T. cruzi* (Salazar-Schettino *et al.*, 2010). Además, este vector está considerado un buen modelo para estudios en laboratorio ya que se desarrolla exitosamente el ciclo biológico en condiciones controladas en los insectarios.



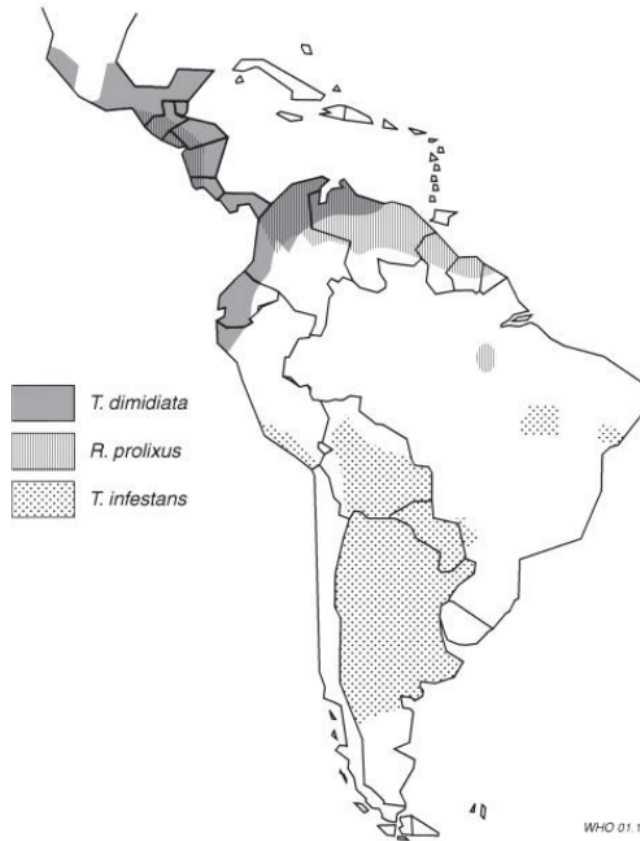
**Figura 7.** Especies de vectores de *Trypanosoma cruzi*, de importancia epidemiológica en México. a) *Meccus pallidipennis*, b) *Triatoma dimidiata* y c) *T. barberi*. Fuente: (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019).

El género *Rhodnius* abarca una variedad de especies, *R. prolixus* es un vector doméstico, varias especies sinantrópicas que esporádicamente invaden y colonizan ecotopos artificiales (*R. pallescens*, *R. neglectus*, *R. nasutus*, *R. stali*, y *R. ecuadoriensis*); especies que invaden, pero no colonizan casas (*R. robustus* y *R. brethesi*) y especies estrictamente silvestres (*R. pictipes*). *Rhodnius*, naturalmente habita desde el norte de Argentina hasta América Central y existe

más variedad de especies en la región del Amazonas. Actualmente, *R. prolixus* se considera por la OPS como un transmisor bajo control no se encuentra en las regiones donde anteriormente era recolectado, incluyendo áreas de México (Oaxaca y Chiapas), Guatemala, El Salvador y la mayor parte de Honduras (Gorla & Noireau, 2017; Hashimoto & Schofield, 2012).

*Triatoma infestans* es el principal vector de la infección de Chagas en gran parte de América del Sur, donde hasta hace poco su distribución iba desde el sur de Argentina hasta el noreste de Brasil. Este vector probablemente se originó en Bolivia, donde se encuentra en áreas domésticas, peridomésticas y silvestres y fue transportado a Argentina, Chile, Paraguay, Uruguay y Brasil, donde se volvió exclusivamente doméstico. Gracias a la Iniciativa del Cono Sur, fue eliminado de Uruguay en 1997, de Chile en 1999 y de Brasil en 2006 (Coura, 2015).





**Figura 8.** Distribución de *Rhodnius prolixus*, *Triatoma dimidiata* y *Triatoma infestans* en Sudamérica. Fuente: (Ruiz, 2015).

En los Estados Unidos de Norteamérica se han reportado once especies de triatominos entre los que se encuentran *Triatoma gerstaeckeri*, *T. incrassata*, *T. indictiva*, *T. lecticularia*, *T. neotomae*, *T. protracta*, *T. recurva*, *T. rubida*, *T. rubrofasciata*, *T. sanguisuga*, y *Paratriatoma hirsuta*, éstos están presentes en dos tercios del sur de Estados Unidos. Los microambientes específicos o ecotopos son las pilas de leña, de rocas, nidos de roedores, corrales de ganado y perreras. Se han reportado infecciones naturales por *T. cruzi* en 10 especies, excepto *T. incrassata* y *P. hirsuta*, las cuales son de difícil recolección. Las dos especies con

la distribución geográfica más amplia en los Estados Unidos son *T. sanguisuga* y *T. protracta* (Bern *et al.*, 2020).

## 5.2 Biología de los vectores

Los triatominos requieren al menos una ingesta de sangre durante cada una de las cinco etapas ninfales y las hembras necesitan al menos una ingesta de sangre para ovipositar los huevos. La mayoría de las especies de triatominos se alimentan durante la noche. Los principales vectores latinoamericanos defecan durante o inmediatamente después de ingerir la sangre. Muchas especies de triatominos silvestres colonizan los nidos de sus fuentes de alimentación y se encuentran en estrecha asociación con especies de roedores y marsupiales. Los adultos de triatominos silvestres pueden ser atraídos por la luz para invadir las viviendas humanas, lo que puede provocar infecciones humanas esporádicas. Algunas especies de triatominos, como *T. dimidiata*, puede infestar sitios tanto domésticos como silvestres (Bern *et al.*, 2020).

Una característica de estos insectos es que su abdomen se expande considerablemente, con una apariencia de globo, como resultado de la extensión de las membranas que los cubren cuando terminan de alimentarse, debido a que el volumen de sangre ingerida es grande. Cada estadio ninfal requiere una ingurgitación completa de aproximadamente 6 a 12 veces su propio peso corporal o varios volúmenes más pequeños de sangre para el desarrollo al siguiente de los estadios ninfales. Almacenan la sangre en la región del intestino medio anterior o

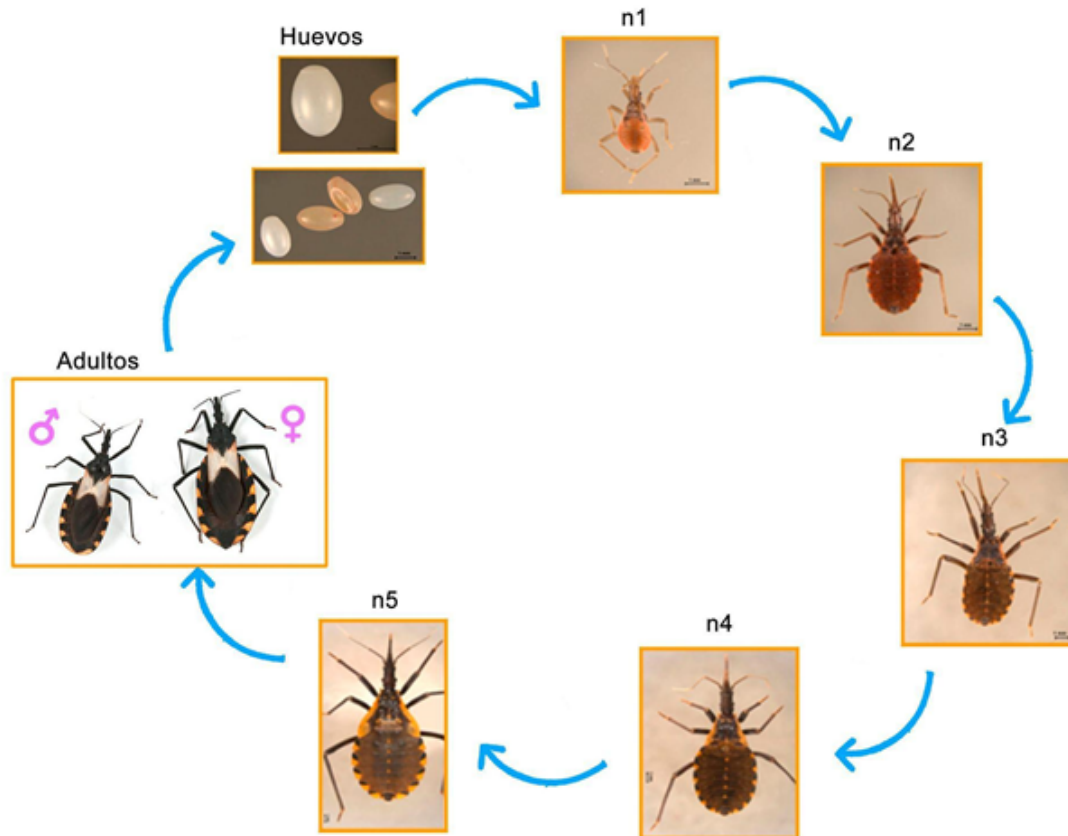
estómago. Algunas especies son propensas a defecar mientras se alimentan (Campos *et al.*, 2017; Schaub *et al.*, 2016).



**Figura 9.** Ninfa de quinto estadio de *Triatoma pallidipennis*; Antes y posterior de la ingesta de sangre (Cortesía Dra. A. Laura Flores-Villegas).

Los triatominos son insectos hemimetábolos (exopterigotos), no hay etapa de pupa y la metamorfosis se describe como incompleta. Las cinco etapas inmaduras sucesivas se asemejan cada vez más al adulto. El ciclo está compuesto por huevos, cinco estadios de ninfa y adultos machos y hembras. La mayoría de las especies toleran un rango de humedad entre 30-80 %. A temperaturas entre 20°C y 30°C, el desarrollo demora aproximadamente de 5 a 6 meses, pero esto puede variar según la especie. Las ninfas se diferencian de los adultos principalmente por la ausencia de alas o genitales completamente desarrollados, sin embargo, en las ninfas de quinto estadio se observan los primordios alares, ocupan el mismo hábitat que los adultos, se alimentan de sangre de vertebrados y son susceptibles

de infectarse y pueden transmitir *T. cruzi* (De Fuentes & Gutiérrez-Cabrera, 2020; Catalá *et al.*, 2017).



**Figura 10.** Ciclo de vida de los triatominos. Vectores de *Trypanosoma cruzi*; su desarrollo comprende el huevo (son elípticos y poseen un opérculo, por donde emerge la ninfa, cinco estadios ninfales (n1-n5; presentan desarrollo incompleto de las alas y la genitalia; los primordios alares son visibles en las n5) y el adulto, hembra o macho (alas y genitales desarrollados y diferenciados; las hembras poseen un aparato ovipositor). Cortesía: Dra. A. Laura Flores Villegas.

Los huevos son de forma elipsoide y tienen un opérculo. Se sugiere que la geometría de la superficie de los huevos podría ayudar a identificar especies. Los huevos son blancos cuando se oviponen, y a las 2-3 semanas posterior a la oviposición son rosáceos y están listos para que eclosione una ninfa de primer estadio (De Fuentes & Gutiérrez-Cabrera, 2020; Catalá *et al.*, 2017).

La eclosión ocurre generalmente de 10 a 40 días después de la oviposición. Después de unos días, las ninfas eclosionadas pueden tener su primera ingesta de sangre; en las ninfas de quinto estadio y en los adultos la ingesta puede durar 20 minutos. Al final de la ingesta de sangre, la ninfa generalmente deposita orina y excretas en la piel del huésped. La ingesta de sangre suficiente produce distensión de la pared abdominal, colabora con la muda para el siguiente estadio del insecto. Los insectos domésticos generalmente se alimentan de huéspedes en reposo, lo que reduce la probabilidad de interrupción de la ingesta de sangre. Cuando hay muchos insectos que se alimentan del mismo huésped o realizan la alimentación de forma frecuente en el mismo huésped, la piel presentará una reacción alérgica local, se ha demostrado que esta reacción repele a los insectos, puede interrumpir la alimentación o desalienta las tentativas de una nueva toma de sangre. Por lo tanto, es comprensible que, en el caso de una alta densidad de población de triatominos domésticos, muchos de éstos tendrán un retraso en su desarrollo. En promedio, la duración de un ciclo de desarrollo va desde unos pocos meses (*Rhodnius prolixus*, *Triatoma infestans*) a más de un año (*Triatoma dimidiata*, *Panstrongylus megistus*, *Dipetalogaster*) (Catalá *et al.*, 2017).

La cópula dura entre 5 y 15 min, el macho en posición dorsolateral sobre la hembra, la que ovipone a los 10 a 30 días después de la cópula exitosa. Las hembras pueden ser fecundadas por más de un macho. La oviposición en algunas especies, las hembras colocan los huevos individualmente uno tras otro durante toda la vida de éstas, fenómeno que se ha observado en las que se encuentran en madrigueras. Los parámetros reproductivos de Triatominae se ven fuertemente afectados por la temperatura, la densidad de población y la alimentación. La oviposición reducida o ausente es muy común a baja temperatura tanto en el laboratorio como en el campo. Las temperaturas por debajo de 30°C son frecuentes en áreas endémicas de *T. infestans*, una sola hembra de *T. infestans* oviposita alrededor de uno a trescientos huevos durante su vida. En condiciones similares de alimentación, una hembra ovipositará muchos más huevos si la densidad de población es baja, por lo que se asume que en la fecundidad y en el ciclo de desarrollo, la densidad de la población juega un papel importante. Se ha demostrado la correlación que existe entre el número de huevos ovipuestos y la cantidad de sangre que se ha ingerido. La reducción del cincuenta por ciento del consumo de sangre podría explicar fácilmente la falta de puesta de huevos en las hembras cuando existe baja temperatura, lo que podría explicar el fuerte efecto del invierno sobre la densidad de población (Catalá *et al.*, 2017).

Las ninfas, y los adultos, pueden alimentarse de otros invertebrados o artrópodos, lo que sugiere su ascendencia remota como depredadores. Pueden morir de inanición si no se alimentan durante más de 1 mes. En los triatominos

intradomiciliados, a temperaturas entre 20°C y 30°C, la frecuencia de la ingesta de sangre es de una comida cada 49 días aproximadamente (Catalá *et al.*, 2017).

Los adultos suelen ingerir de tres a cinco veces su peso corporal de sangre en cada comida. Así, durante la vida adulta, una hembra de *T. infestans* ingerirá alrededor de 10 mL de sangre, mientras que especies más grandes como *P. megistus* puede tomar el doble de esta cantidad. En la mayoría de los triatominos, incluidos los silvestres, vale la pena señalar una relativa falta de especificidad del huésped en los hábitos de alimentación. Las ninfas de primer estadio pueden incluso alimentarse de otras ninfas, cuando estos últimos están completamente alimentados (cleptohematofagia) (Catalá *et al.*, 2017).

El ambiente doméstico es rico en fuentes de sangre, tanto humana como animal. Las grietas en las paredes de adobe y los espacios oscuros dentro de los corrales de los animales y los nidos de las aves de corral proporcionan refugios diurnos seguros para los triatominos (Bern *et al.*, 2020).

Tanto en las especies silvestres como en las domésticas, el comportamiento es generalmente similar: el insecto busca el contacto corporal con los elementos del hábitat (pared, piso, etc.), una característica llamada tigmotropismo. El insecto permanece escondido dentro de su refugio (grietas, hendiduras, etc.) sin moverse durante las horas de luz (ataxia) de modo que no es visible durante el día. Cuando se acerca la oscuridad, entonces puede moverse para buscar sangre, una regla general, y no solo para los insectos domésticos, el hábitat de un triatomino ofrece condiciones de refugio, fácil acceso a la sangre y cierta estabilidad de los

huéspedes. Para las especies arborícolas son nidos de pájaros o la copa de palmeras, pero para otras especies con hábitos terrestres son madrigueras de roedores o refugios marsupiales. La asociación no es estricta, algunas especies arborícolas a veces se pueden encontrar en otros lugares (Catalá *et al.*, 2017).



**Figura 11.** Macho de *Triatoma dimidiata* sobre pared de adobe. Cortesía Laboratorio de Biología de Parásitos, FacMed, UNAM.

Lo que parece más importante que las condiciones del hábitat, es la disponibilidad de hospedadores. El hábitat humano (y las dependencias peri domésticas) dan a algunos triatomíneos las mejores características como estabilidad, refugio y abundancia y disponibilidad de sangre. En las áreas rurales, los animales domésticos frecuentemente están protegidos con madera y otros elementos



naturales que podrían atraer algunas especies selváticas debido a algunas similitudes con sus propios hábitats. Sin embargo, las especies domésticas no parecen depender de la estructura o composición del hábitat. Los cuerpos humanos proporcionan una gran cantidad de sangre por lo que los triatominos ocupan la vivienda humana durante la mayor parte del tiempo (Catalá *et al.*, 2017). La señal física más importante para los triatominos es el calor, y su extrema sensibilidad a la temperatura les permite percibir energía térmica del orden de unos pocos  $\text{mW/cm}^2$  desde varios metros de distancia. Además de su papel de señal, el calor es utilizado para localizar los vasos sanguíneos del huésped con el fin de alimentarse de manera más eficiente. La aparición de mecanismos químicos y físicos para localizar fuentes de alimentos ha sido fundamental para el desarrollo de este comportamiento. En ausencia de luz, pueden percibir señales químicas de sus hospederos, incluyendo  $\text{CO}_2$ , ácido isobutírico, amoníaco 1-octen-3-ol y ácido L-láctico. Si bien la atracción por el  $\text{CO}_2$  es crucial para otros insectos hematófagos, aparentemente no es tan importante en el proceso de atracción de los triatominos. Curiosamente, después de muchos períodos de ayuno no hay un aumento en su capacidad de respuesta al  $\text{CO}_2$  (De Fuentes & Gutiérrez-Cabrera, 2020).

Los estudios sobre la dispersión son importantes en la epidemiología de Chagas para identificar la dinámica de la infestación y colonización de las viviendas. Es importante distinguir en los triatominos dos modos de dispersión: el pasivo y el activo. La dispersión pasiva es el transporte de etapas generalmente inmaduras

por el huésped animal (huevos pegados en las plumas, por ejemplo), o en los utensilios que lleva o usa el huésped humano como el sombrero (Catalá *et al.*, 2017).

La dispersión activa se realiza no sólo volando, sino también, y quizás con mayor frecuencia en especies domésticas, caminando. Los insectos adultos domiciliados escapan caminando. En condiciones silvestres, los insectos que están debajo de una piedra pueden permanecer inmóviles. La actividad de vuelo generalmente necesita una preparación fisiológica, requiere un calentamiento previo durante el cual el insecto sacude sus alas durante unos minutos, y es más frecuente en ejemplares sin alimentarse (Catalá *et al.*, 2017).

Los factores que inducen el comportamiento de “escape” son muchos, entre los que se encuentran el estado nutricional del insecto, la temperatura externa y la humedad relativa, la densidad de población, etc. Las condiciones ambientales como la temperatura externa, la humedad relativa y la velocidad del viento son factores clave para el inicio del vuelo. Los factores posibles, pero aún no confirmados que ayudan a la orientación de los insectos en condiciones silvestres, podrían ser un atrayente de olor específico o el calor, especialmente el emitido por los cuerpos de los vertebrados, estas señales probablemente son detectadas por los receptores ubicados en las antenas (Catalá *et al.*, 2017).

La dispersión pasiva es el modo más importante para explicar la amplia distribución de algunos vectores. Se planteó la hipótesis de que las principales poblaciones involucradas en el ciclo doméstico de los triatomíneos (*T. infestans*, *R.*

*prolixus*, *T. dimidiata*, *T. rubrofasciata*, etc.) realizaron una migración pasiva con los humanos debido a su alta adaptación al hábitat humano y a los huéspedes que viven allí o a su alrededor. La hipótesis de que han sido transportados por sus huéspedes, lejos de su ecotopo natural, ha provocado la pérdida de contacto con los focos silvestres originales y aumentando su dependencia hacia los humanos (Catalá *et al.*, 2017).

La respuesta inmune de estos insectos se compone de barreras físicas como son la cutícula y el epitelio; así como respuestas celulares tales como la fagocitosis, nodulación, agregación de hemocitos y encapsulación; de igual forma la participación de factores humorales como lectinas, péptidos antimicrobianos (AMP) y cascada de la fenoloxidasa (PPO) (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020; Flores-Villegas *et al.*, 2016).

La capacidad vectorial depende de la capacidad de *T. cruzi* para realizar la multiplicación y diferenciación (metaciclogénesis) a lo largo del intestino del insecto y la presencia de más formas infecciosas. Los periodos de inanición reducen el número total de parásitos y el número y porcentaje de tripomastigotes metacíclicos, estas observaciones indican que la capacidad del vector depende de la disponibilidad de fuentes de alimento. Otros factores importantes que determinan la capacidad vectorial de las especies de triatominos es el tiempo entre la alimentación y el reflejo de defecación (Brenière *et al.*, 2017).

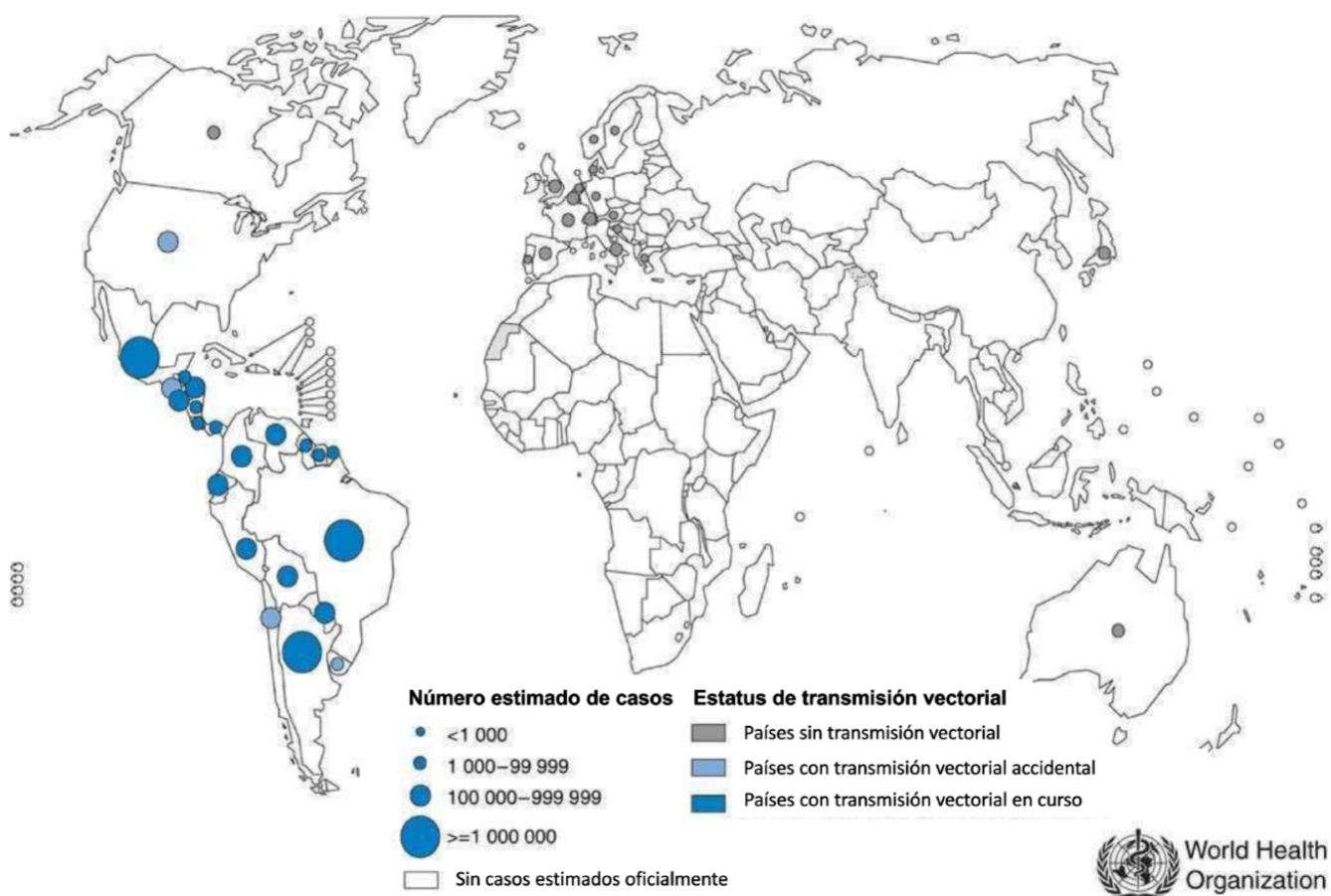
## 6.- Epidemiología

### 6.1 Enfermedad de Chagas en el Mundo

Debido a la migración humana, la enfermedad de Chagas, endémica en los países de Latinoamérica, se ha convertido en un problema de salud pública en países desarrollados. En países no endémicos, la transmisión de *T. cruzi* ocurre a través de transfusiones de sangre, trasplantes de órganos de donantes infectados y por transmisión congénita de madre a hijo durante el embarazo. Se han reportado infecciones por *T. cruzi* en áreas no endémicas como Estados Unidos, España, Suiza y, más recientemente, Japón (Castillo-Riquelme, 2017; Lidani *et al.*, 2019).

La Enfermedad de Chagas tradicionalmente se ha limitado a las zonas rurales de Centro y Sudamérica, donde la transmisión vectorial es la principal vía de transmisión. El área endémica de la enfermedad de Chagas se extiende desde la región norte de Argentina y Chile hasta la región sur de los EUA y comprende 21 países (Argentina, Belice, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guyana Francesa, Guatemala, Guyana, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Surinam, Uruguay y Venezuela). En esta zona, cerca de 6 millones de personas se ven afectadas, ocurriendo aproximadamente 28.000 nuevos casos y 12.000 muertes por año. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) estima que 65 millones de personas viven en áreas de exposición y están en riesgo de infectarse (Lidani *et al.*, 2019; Pérez-Molina & Molina, 2017).

La incidencia de la enfermedad de Chagas en toda Latinoamérica se ha reducido en un 70%: el número de casos se redujo de un estimado de 700.000 casos nuevos por año en toda la región en 1983 a menos de 200.000 casos nuevos por año en 2000 y a 41.200 en 2006. También el número anual de muertes disminuyó de más de 45.000 a 12.500. La interrupción de la transmisión por vector y transfusión sanguínea ha sido reportada en Uruguay, Chile y Brasil (Moncayo & Silveira, 2017).



**Figura 12.** Distribución de la enfermedad de Chagas. (Modificado de: Molina et al., 2016).

### 6.1.1 Enfermedad de Chagas en México

México es un país endémico para la enfermedad de Chagas, donde dos terceras partes del territorio pueden ser consideradas en riesgo de transmisión vectorial, es decir que 1,100.000 individuos podrían estar infectados con *Trypanosoma cruzi* y 29,500.000 en riesgo de contraer la infección (Salazar-Schettino *et al.*, 2016).

Según el Centro Nacional de Control y Prevención de Enfermedades de México (CENAPRECE), en México se registraron 75 casos de enfermedad de Chagas en 2000 (18 en fase aguda, 50 en fase crónica asintomática y 7 en fase crónica sintomática), la incidencia fue de 0,07 casos por 100.000 habitantes y la mortalidad del 0,02% (21 defunciones). Por el contrario, en 2012 se registraron 830 casos (7 en fase aguda, 823 en fase crónica asintomática y 0 en fase crónica sintomática), cuya incidencia fue de 0,70 casos por 100.000 habitantes y la mortalidad del 0,03% (30 fallecidos). Así, de 2000 a 2012 hubo un total acumulado de 5,463 casos y un aumento de la incidencia y la mortalidad. Sin embargo, dos tercios de México cuenta con las condiciones necesarias para que se produzca la transmisión de *T. cruzi* por vectores (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018; Rojo-Medina *et al.*, 2018).

Durante el período de 2007 a 2016, un total de 7388 casos fueron reportados, con una media de 738,8 casos por año (que van desde 392 en 2007 a 994 en 2016 por año), lo que se refleja en un aumento de 253,57% de los casos nuevos en todo el país. Del total de casos acumulados durante el período analizado, 58,52% (4324

casos) se atribuyeron a los estados de Veracruz, Chiapas, Quintana Roo, Oaxaca, Morelos y Yucatán. El resto de los casos de enfermedad de Chagas (3064) se distribuyeron en diferentes proporciones en los 26 estados restantes de la República Mexicana. Con un aumento significativo en las tasas de incidencia durante el período analizado de 0,37 a 0,81 (Ibáñez-Cervantes *et al.*, 2018).

Se han realizado estudios de seroprevalencia en San Luis Potosí, mostrando la prevalencia del 6,3% (46/734); en Querétaro, del 1,3% (11/826) y en Veracruz, de 1.6% (624/9782) (Salazar-Schettino *et al.*, 2016).

Las características de la vivienda en estas áreas rurales, vinculadas con las condiciones biológicas, el estilo de vida, los factores ambientales y socioculturales son importantes en la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. Actualmente, derivado de las modificaciones a la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA-2012, para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos, el tamizaje para la detección de la enfermedad de Chagas en bancos de sangre en México es de observancia obligatoria, con una cobertura actual de 100%, cuando antes solo se realizaba en zonas endémicas (Salazar-Schettino *et al.*, 2016; Rojo-Medina *et al.*, 2018).

#### 6.1.2 Enfermedad de Chagas en EUA y Canadá

El primer caso de enfermedad de Chagas en EUA se reportó en Texas en 1955. Muchos estados del sur de EUA han informado de la presencia de triatominos, *T.*

*cruzi* y huéspedes mamíferos infectados. Sin embargo, solo se han confirmado 28 casos humanos de la enfermedad adquirida localmente, vía transmisión por vectores entre 1955 y 2015. Los casos presentados podrían ser el resultado de una baja capacidad de transmisión de los vectores de Norteamérica, así como de mejores condiciones en la vivienda. Por lo tanto, la gran mayoría de los casos de esta enfermedad en los EUA son causados por inmigrantes, que adquirieron *Trypanosoma cruzi* en sus países de origen (Lidani *et al.*, 2019).

En 2005, se estimó que más de 22 millones de personas nacidas en países de Latinoamérica con Enfermedad de Chagas vivían en los EUA, de las cuales se estimó que más de 300 mil estaban infectadas con *T. cruzi*. México contribuyó con el mayor número de inmigrantes infectados (58%), seguido por El Salvador (16,4%) y Guatemala (6,8%) (Lidani *et al.*, 2019). El número de migrantes internacionales en todo el mundo ha seguido aumentando. En 2017, el Departamento de Asuntos Económicos y Sociales de las Naciones Unidas informó que alrededor de 26 millones de migrantes de Latinoamérica y el Caribe vivían en Norteamérica. Por lo tanto, se cree que el número de inmigrantes infectados que viven en los EUA podría ser aún más significativo (Lidani *et al.*, 2019).

Se estimó que un total de 5.553 (3,5%) de los 156.960 inmigrantes latinoamericanos que vivían en Canadá en 2006 estaban infectados con *T. cruzi*, de estos, la gran mayoría procedía de Colombia (1.293), seguida de Argentina (968) y El Salvador (913). Se espera que alrededor de 1,111 de esos inmigrantes puedan necesitar atención médica (Lidani *et al.*, 2019).



El tamizaje de donaciones de sangre para la infección por *T. cruzi* se implementó en los EUA en enero de 2007 y ahora cubre entre el 75% y el 90% de las donaciones de sangre. La mayoría de los bancos de sangre examinan todas las donaciones; sin embargo, un pequeño número de estos centros realiza pruebas serológicas sólo para donaciones de personas que informaron estar en riesgo por proceder de países endémicos, haber sido residentes temporales y/o que viajaron a zonas endémicas. Desde 2007, la Asociación Estadounidense de Bancos de Sangre ha informado 1.908 casos confirmados de infección por *T. cruzi* identificados mediante el tamizaje de donaciones de sangre, la mayoría de ellos en los estados de California, Florida y Texas. La proporción de donantes de sangre infectados con *T. cruzi* es mayor en ciudades con gran número de inmigrantes latinoamericanos, como Los Ángeles (1/7.500) y Miami (1/9.000) (Lidani *et al.*, 2019).

### 6.1.3 Enfermedad de Chagas en Europa, Australia, Nueva Zelanda, y Japón

En la actualidad, al igual que en EUA, hay un gran número de inmigrantes viviendo en Europa, con alrededor de 5 millones de personas de Latinoamérica, la mayoría de ellos en España, Italia, Francia, Reino Unido y Suiza. En 2009, se estimó que entre 68 mil y 123 mil inmigrantes que vivían en Europa estaban infectados por *T. cruzi*, la gran mayoría en España. Bolivia contribuyó con el mayor número de inmigrantes infectados(56,4%), seguido de Ecuador (11,2%) y Argentina (10,4%). A pesar de esta estimación, solo se notificaron 4290 casos confirmados hasta

2009 en Europa, lo que significa que del 94 al 96% de los casos pueden permanecer sin diagnosticar (Lidani *et al.*, 2019).

En Europa, se implementó por primera vez un tamizaje sistemático de las donaciones de sangre en riesgo de transmisión por *T. cruzi* en el Reino Unido (1999), seguido de España (2005), Francia y Suecia (2009), y más recientemente en Suiza (2012) y Bélgica (2013). Las tasas más altas de serología positiva se observaron en Italia (3,9% de 128 donantes de sangre), España (1,91% de 1.201), Francia (0,31% de 972), Suiza (0,08 de 1.183) y Reino Unido (0,007% de 38.585), mientras que no se observó ningún caso en los Países Bajos (0% de 1.333) (Lidani *et al.*, 2019).

Japón alberga a más de 370.000 inmigrantes latinoamericanos, la mayoría de ellos procedentes de Brasil (87%), con una prevalencia estimada de más de 4.000 casos de residentes infectados con *T. cruzi* a partir de 2007. A pesar de esta estimación, solo se han documentado 8 casos con enfermedad de Chagas en el período comprendido entre 1995 y 2015. En este país aún no se ha implementado exámenes de rutina basados en pruebas para la detección de infección por *T. cruzi* en sangre donada, aunque sí utilizan un cuestionario para informar al paciente sobre el riesgo de transmisión de la enfermedad de Chagas (Lidani *et al.*, 2019).

En 2011, un total de 116,430 inmigrantes de países endémicos residían en Australia, de los cuales, 1,928 (2%) tenían enfermedad de Chagas, Argentina, El Salvador y Chile fueron los principales países de origen de los inmigrantes infectados. Desde 2003, Australia ha examinado a 154 donantes en riesgo de

infección, con un riesgo estimado de transmisión de *T. cruzi* del 0,04%. (Lidani *et al.*, 2019).

Según una estimación realizada en 2006, Nueva Zelanda albergaba un total de 3.615 inmigrantes latinoamericano infectados con *T. cruzi* en su mayoría de Bolivia, Brasil y Chile (Lidani *et al.*, 2019).

#### 6.1.4 Transmisión congénita en países no endémicos

La transmisión de madre a hijo, es motivo de preocupación en países no endémicos. La prevalencia de *T. cruzi* en un estudio realizado en 1.350 embarazadas latinoamericanas en España fue del 3,4%, de las cuales el 91% procedía de Bolivia. En Texas, EUA, un estudio realizado en un hospital mostró que 10 de 4.000 madres (0,25%) presentaban infección por *T. cruzi*; la mayoría de ellas procedían de Latinoamérica. Anualmente, la estimación de bebés con infección congénita por *T. cruzi* es de 63 a 315 en los EUA y de 20 a 183 en Europa. Dado que al nacer la mayoría de los recién nacidos infectados son asintomáticos o no presentan síntomas específicos de la enfermedad de Chagas, como bajo peso al nacer, dificultad respiratoria y miocarditis, se cree que la enfermedad congénita está subdiagnosticada. Los recién nacidos suelen presentar tasas elevadas de parasitemia, por lo que la infección congénita puede confirmarse mediante la observación directa de tripomastigotes de *T. cruzi* bajo microscopía en muestras del cordón umbilical o sangre periférica. En Japón, se estimó que alrededor de 30 recién nacidos estaban infectados en la última década;

sin embargo, ningún país de la región del Pacífico Occidental presenta programas de detección de la infección por *T. cruzi* en madres embarazadas y recién nacidos (Lidani *et al.*, 2019).

## 6.2 Brotes y casos agudos de enfermedad de Chagas

En Latinoamérica, los brotes y casos de enfermedad de Chagas oral han ido en aumento, se presentan manifestaciones clínicas graves. El diagnóstico temprano de la enfermedad de Chagas es fundamental para tener acceso temprano al tratamiento e incrementar la posibilidad de curación de las personas infectadas y por ende no progresen a las formas graves de la enfermedad. La dificultad para la detección temprana de la infección por *T. cruzi* es la falta de personal local preparado, la falta de signos patognomónicos y la diversidad de escenarios epidemiológicos en los que ocurren los casos y brotes orales. De hecho, aunque la infección por *T. cruzi* siempre está asociada al consumo de alimentos contaminados por triatominos infectados, existen numerosas variables que aún se desconocen. Así, el brote de la enfermedad de Chagas ocurrido en 2005 en el sur de Brasil, en Santa Catarina, relacionado con el consumo de jugo de caña de azúcar contaminado, suscitó varias hipótesis, por ejemplo, que las plantaciones de caña de azúcar favorecen la multiplicación de los triatominos. Se identificó que la contaminación ocurrió en el molino de caña de azúcar ubicado cerca de una ventana en la que cayeron triatominos infectados de una palmera vecina probablemente atraídos por la luz (Jansen *et al.*, 2020).

El origen de los alimentos contaminados que provocó el brote notificado en dos municipios de Redenção/Ceará en la parte norte de Brasil nunca se aclaró debido al ciclo silvestre de transmisión de *T. cruzi* que se observó en diferentes puntos del municipio. A pesar de la presencia de mamíferos silvestres infectados por *T. cruzi* en los alrededores, ambos municipios presentaban buenas condiciones sanitarias y predominio de un perfil urbano. Nunca más hubo un caso o brote en estas localidades (Jansen *et al.*, 2020).

Además de las bebidas, *T. cruzi* puede transmitirse a través de diferentes comidas, incluso a través de alimentos sólidos. En 2009, se notificó un brote familiar de enfermedad de Chagas en el estado de Tocantins, Brasil, asociado con el consumo de palmito babaçu. En este caso, el instrumento utilizado para cortar la vegetación probablemente entró en contacto con un insecto infectado (probablemente cortándole el cuerpo), y este mismo instrumento se utilizó para cortar el palmito antes de distribuirlo a las familias. Adicionalmente, en el mismo estado, un brote en el municipio de Ananás en 2012 recibió atención debido al alto número de personas infectadas (12 casos). Este último caso se asoció con el consumo de jugo de fruta de bacaba (*Oenocarpus bacaba*), producido de manera similar al açaí, pero con diferencias culturales asociadas a su consumo que pueden impactar directamente en el número de personas infectadas. En este sentido, el jugo de fruta de açaí se consume a diario en algunas zonas de la Amazonía, generalmente inmediatamente después de su preparación y solo por la familia debido a sus bajos ingresos. Los jugos de açaí contaminados dan lugar a

brotos familiares de la enfermedad de Chagas, que suelen afectar a 4 o 5 personas. Por otro lado, el jugo de bacaba se consume esporádicamente y, debido a su alto rendimiento (hasta 10 litros), se suele consumir con amigos y por más de 1 día. Los jugos contaminados, en esta característica, pueden resultar en un aumento en el número de personas infectadas, como fue el caso del brote reportado en Ananás. El brote más reciente en Brasil ocurrió en septiembre de 2019, resultando en la infección de 16 individuos, y se asoció con el consumo del fruto del árbol patawa (*Oenocarpus bataua*), una palmera que alcanza los 25 m de altura. Esta palmera muy apreciada se encuentra en la cuenca del Amazonas y sus frutos se utilizan para varios propósitos, incluida la preparación de jugos. En conjunto, estos casos demuestran que, más que un alimento específico, los casos de brotes humanos son el resultado de una educación sanitaria deficiente y malas prácticas de manipulación de los alimentos (Jansen *et al.*, 2020).

La infección oral puede ocurrir directamente por contacto con heces de triatominos infectadas, independientemente de alimentos, como se observó en el caso de un niño de 2 años de Guarapari, en la Región Sudeste Brasileño. Uno de los brotes brasileños más grandes de la enfermedad de Chagas ocurrió en Ibimirim, en la Región Nordeste brasileña, y se asoció tentativamente con la comida. Además, la verdadera fuente de infección que resultó en 30 individuos tratados aún 6 meses después no se identificó al parásito. Ciertamente, no se debió a las bebidas más comúnmente descritas en otros brotes (caña de azúcar, açai o bacaba). Estos

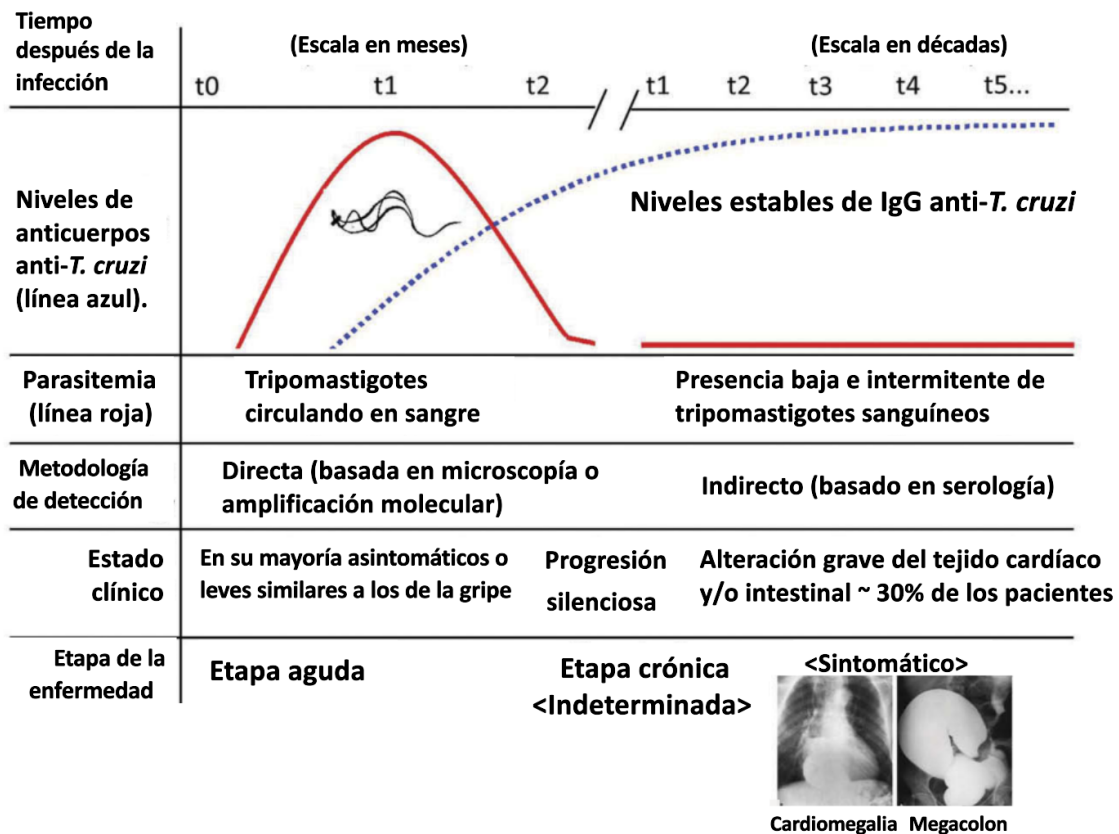
distintos escenarios epidemiológicos en todo Brasil muestran la necesidad de distintas medidas de control (Jansen *et al.*, 2020).

## 7.- Fases de la enfermedad

### 7.1 Fases de la enfermedad

Para comprender la evolución clínica de la enfermedad de Chagas es fundamental considerar la gran capacidad de *T. cruzi* para invadir cualquier célula del organismo, con excepción del eritrocito. Las células “blanco” del parásito las constituyen las células musculares, como las del miocardio, células del músculo liso y neuronas. La destrucción de músculo liso y neuronal tiene como consecuencia los síndromes de la enfermedad ocasionados por megas en esófago, colón, raramente duodeno, estómago, yeyuno, vesícula, vejiga entre otros. La enfermedad tiene dos fases clínicas. La fase aguda donde la parasitemia es alta, posteriormente se lleva a cabo la activación del sistema inmunológico del huésped, lo que da como resultado una reducción drástica de la carga de parasitaria con parasitemia muy baja indetectable por métodos microscópicos. La fase crónica de la enfermedad, se presenta en dos etapas, la fase crónica asintomática (indeterminada) la cual sólo se diagnostica mediante pruebas serológicas y la fase crónica sintomática con patología demostrada y presencia de síntomas asociados al órgano afectado, además de la serología positiva (Chatelain, 2017; Rojo-Medina *et al.*, 2018).

La enfermedad de Chagas también puede reactivarse si los pacientes en la fase crónica están inmunodeprimidos, como en el caso de la coinfección con el VIH. Las manifestaciones iniciales de la enfermedad pasan desapercibidas en la mayoría de los casos agudos, 5% presentan signos y síntomas aparentes y 30% de éstos, sin síntomas o signos visibles evolucionarán a la fase crónica asintomática; de dichos casos asintomáticos, 30 % desarrollará cuadro clínico crónico con miocardiopatía o problemas digestivos (Chatelain, 2017; Rojo-Medina *et al.*, 2018).



**Figura 13.** Diagnóstico de la enfermedad de Chagas (Modificado de: Alonso-Padilla *et al.*, 2019).



### 7.1.1 Fase aguda

La fase aguda de la enfermedad de Chagas transmitida por vectores se observa principalmente en la primera o segunda década de vida. Las manifestaciones clínicas aparecen alrededor de 8-10 días después de la penetración del parásito. En la enfermedad de Chagas transmitida por transfusión, este período puede ser más prolongado (20 a 40 días) (Rassi *et al.*, 2017).

Tiene una duración de 2 a 4 meses, puede ser mortal para el 2 al 8% de las personas infectadas y suele ser asintomática. La parasitemia alcanza su punto máximo en esta etapa y se puede detectar fácilmente en sangre mediante examen directo por microscopía o PCR. *T. cruzi* prolifera activamente en el individuo infectado e invade muchos tipos de células. Se caracteriza por la ausencia de síntomas en el 95% de los casos. El 5% restante de los casos puede tener signos y síntomas relacionados con el lugar de la inoculación o manifestaciones sistémicas (Chatelain, 2017; Álvarez-Hernández *et al.*, 2018).

El signo de Romaña es el signo más característico del sitio de entrada del parásito. Se caracteriza por una inflamación indolora de uno o ambos párpados de un ojo. Los párpados adquieren un color azulado y con frecuencia se presentan congestión conjuntival e hipertrofia de los ganglios linfáticos satélites, generalmente preauriculares. El edema puede extenderse a la mitad de la cara; a veces se observa dacrioadenitis (inflamación de la glándula productora de lágrimas) y secreción conjuntival disminuida. El chagoma de inoculación es otro signo de entrada del parásito a través de la piel, caracterizado por una lesión

eritematosa nodular macular, consistente, indolora, rodeada de tumefacción y aumento de volumen de los ganglios linfáticos, que se encuentra con mayor frecuencia en áreas expuestas y en ocasiones se observan lesiones ulceradas (Rassi *et al.*, 2017).

Las manifestaciones clínicas que pueden ocurrir son fiebre, astenia, adinamia, mialgia, artralgia, cefalea, miocarditis y trastornos del ritmo cardiaco. Otros signos y síntomas clínicos frecuentes son linfadenopatías, edema subcutáneo, hepatomegalia y esplenomegalia (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018; Rojo-Medina *et al.*, 2018).

#### 7.1.2 Fase crónica asintomática (o indeterminada)

Esta fase puede tener una duración mayor a 20 años, si bien en general se considera una persistencia de 15 a 20 años. Está caracterizada por la ausencia de síntomas o signos compatibles con la enfermedad y la presencia de serología positiva y/o parasitemia. Los pacientes en esta fase son detectados únicamente mediante estudios serológicos; estos pacientes constituyen un riesgo importante en la transmisión, principalmente en la vectorial y transfusional, ya que el parásito persiste en el individuo. Esta etapa persiste en hasta el 30% de los pacientes con la enfermedad, mientras que el resto puede progresar a la forma crónica sintomática (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018; Rojo-Medina *et al.*, 2018).

El paciente tiene evidencia de inmunidad (anticuerpos contra antígenos específicos de *T. cruzi*) y se considera infectado (Chatelain, 2017).

### 7.1.3 Fase crónica sintomática

La etapa crónica sintomática que se desarrolla en el 10 al 40% de los pacientes infectados, típicamente después de décadas, es caracterizado por la presencia de cardiopatía crónica (cardiomegalia), enfermedad gastrointestinal (megas) o megas de otras vísceras como vejiga, ureteros; con niveles bajos y fluctuantes de parasitemia. Los títulos de anticuerpos podrían detectarse en pacientes inmunocompetentes. Los hallazgos neurológicos son raros, sin embargo, se sabe que existe un daño al sistema nervioso autónomo que resulta en anomalías en la función autonómica cardiovascular. Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático muestran una reducción del número de neuronas. Esto compromete la inervación del músculo cardíaco y el músculo liso del esófago, estómago, colon, bronquios, uretra y vejiga. Además, el sistema nervioso periférico muestra una disminución en la velocidad de conducción, comprometiendo la neurotransmisión a nivel muscular. La presencia de signos y síntomas como convulsiones, fiebre, mareos, síncope, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, dispepsia y plenitud asociada a la prolongación de vaciamiento gástrico han sido reportados (Chatelain, 2017; Álvarez-Hernández *et al.*, 2018).

La forma cardíaca es la manifestación más grave y frecuente de la enfermedad de Chagas crónica. Se desarrolla en un 20-30% de los individuos y se manifiesta

como tres síntomas mayores que pueden coexistir en un mismo paciente: arritmia, insuficiencia cardíaca y tromboembolismo (sistémico y pulmonar). La presentación clínica varía ampliamente según la extensión del daño miocárdico. Las arritmias son muy comunes y de diferentes tipos, frecuentemente se asocian con palpitaciones, presíncope, síncope y síndrome de Stokes Adams; a veces, las arritmias son asintomáticas (Rassi *et al.*, 2017).

El cuadro clínico principal en la patología cardíaca depende del compromiso del corazón. La miocardiopatía significa un compromiso visceral irreversible. Esta patología se manifiesta en la mayor parte de los pacientes como un cuadro de miocardiopatía dilatada, pero en ocasiones se presenta como una insuficiencia cardíaca congestiva, en la cual el paciente presenta disnea progresiva, palpitaciones, taquicardia, algias; algunas veces puede haber una sola manifestación, como la taquicardia (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018; Rojo-Medina *et al.*, 2018).

La forma digestiva de la enfermedad de Chagas se caracteriza por alteraciones en las funciones motoras, secretoras y absortivas del tracto gastrointestinal. Las lesiones del sistema nervioso entérico son fundamentales en la patogenia de los mega síndromes digestivos de Chagas. Las entidades clínicamente más interesantes en la forma digestiva son la esofagopatía y la colopatía. En aquellos casos con mayor denervación, la evolución es a formas ectásicas de megaesófago y megacolon. (Rassi *et al.*, 2017).

En el caso del megaesófago, los principales síntomas que presentan los pacientes en la consulta son disfagia, regurgitación y dolor esofágico. Otros síntomas menos frecuentes son hipo, pirosis e hipersalivación acompañados de hipertrofia parotídea. La desnutrición se observa con la progresión de la enfermedad. La disfagia es a menudo el primer y el síntoma más frecuente en la historia natural de la acalasia idiopática o megaesófago. La regurgitación puede ser activa, ocurriendo durante o inmediatamente después de las comidas con la participación consciente del paciente, o pasiva, cuando el paciente está acostado en la cama durmiendo, generalmente por la noche. La regurgitación es una causa común de complicaciones pulmonares, principalmente bronconeumonía por aspiración (Rassi *et al.*, 2017).

Los síntomas más comunes son estreñimiento, meteorismo, discinesia y, con menos frecuencia, cólicos abdominales. El estreñimiento incluso puede estar ausente en el 25-30% de las personas que tienen dilatación radiológica del colon. La prevalencia del megacolon es difícil de estimar, debido a las dificultades relacionadas con su diagnóstico, que implica la realización de un enema de bario (Rassi *et al.*, 2017).

## 8. Diagnóstico y tratamiento

### 8.1 Diagnóstico

Si se sospecha de la enfermedad de Chagas, los antecedentes epidemiológicos y las manifestaciones clínicas deben ser consideradas para que se puedan solicitar

los estudios pertinentes. El diagnóstico es realizado a través de métodos parasitológicos directos o indirectos y métodos moleculares durante la fase aguda, y a través de métodos serológicos y de consultorio durante la fase crónica. (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018).

Para diagnosticar la enfermedad de Chagas congénita, se ordenan métodos serológicos para detectar la infección en la madre, mientras que se solicitan métodos parasitológicos (examen de muestras recientes) y moleculares (PCR) para detectar la infección en el niño. La sangre periférica se obtiene durante los primeros 2 meses de vida. Si los resultados son positivos o se desea hacer el diagnóstico después de los 2 primeros meses, se debe solicitar pruebas serológicas ELISA e IFI a los 9-12 meses para la detección de anticuerpos anti-*T. cruzi*, después de que haya desaparecido el nivel de anticuerpos transferidos de la madre (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018).

#### 8.1.1 Diagnóstico en fase aguda

En cuanto al diagnóstico en fase aguda, los métodos parasitológicos convencionales son examen directo, frotis, gota gruesa, microhematocrito, se basan en microscopía y su objetivo es la búsqueda de tripomastigotes en sangre durante la fase aguda (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018; Rojo-Medina *et al.*, 2018; Salazar-Schettino *et al.*, 2016).

Métodos parasitológicos directos:

Examen directo: se basa en la observación de sangre del paciente a través de un microscopio óptico buscando tripomastigotes sanguíneos.

Frotis de sangre: se basa en la observación de tripomastigotes en una muestra de sangre del paciente. Se obtiene sangre, que es teñida por los métodos de Giemsa, Romanowsky o Wright y se observa a través de un microscopio óptico en busca del parásito, este método permite identificar a *T. cruzi*.



**Figura 14.** Frotis de sangre donde se observa el estadio de Tripomastigote sanguíneo de *Trypanosoma cruzi*. Cortesía: Dra. A. Laura Flores Villegas.

Gota gruesa: se basa en obtener, concentrar, y desfibrinar sangre del paciente para ser teñido con Giemsa, Romanowsky o Wright y observarlo a través de un microscopio óptico en busca de tripomastigotes.

El frotis y gota gruesa son el método de elección que se utiliza en áreas donde también hay presencia de malaria.

Prueba de Micro-Strout: se basa en la obtención y centrifugación de una muestra de sangre del paciente para obtener la fracción de leucocitos que se observará a través de un microscopio óptico en busca de tripomastigotes. Se puede realizar en laboratorios con recursos mínimos y es especialmente útil para la detección precoz de la enfermedad de Chagas congénita.

Método de concentración de strout: se basa en la obtención de una muestra de sangre del paciente, centrifugándola para eliminar la fracción de eritrocitos, concentrando los parásitos en el sedimento descartando el sobrenadante, y observándolo a través de un microscopio óptico en busca de tripomastigotes. Se puede realizar en laboratorios con recursos mínimos (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018; Salazar-Schettino *et al.*, 2016).

Métodos parasitológicos indirectos:

Xenodiagnóstico: se basa en la alimentación indirecta de triatomíneos no infectados con sangre de un paciente probablemente infectado con *T. cruzi* y se examina el intestino y/o las deyecciones del vector a través de un microscopio óptico en busca de epimastigotes y/o tripomastigotes (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018; Salazar-Schettino *et al.*, 2016).

Hemocultivo: se basa en la obtención de una muestra de sangre del paciente y se siembra en el medio NNN (Novy, Nicolle y Mc-Neall) para ser observado semanalmente a través de un microscopio de campo invertido hasta que crezca el



parásito. Una vez que se han expandido, se cultiva en medio líquido, como infusión triptosa-hígado (LIT) o infusión cerebro-corazón (BHI), para su mantenimiento. Es usado para aumentar la población de *T. cruzi* y obtener antígenos que se puedan utilizar para el diagnóstico molecular y serológico. Es especialmente útil para la detección de anticuerpos anti-*T. cruzi* (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018; Salazar-Schettino *et al.*, 2016).

#### 8.1.2 Diagnóstico en fase crónica

En relación con los diagnósticos actuales en etapa crónica, las pruebas serológicas convencionales como ELISA, inmunofluorescencia o hemaglutinación indirectas, utilizan muestras de suero o plasma obtenido por centrifugación de sangre total y que requiere una cadena fría para preservar las muestras. Además, debido a la diversidad antigénica del parásito, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aconseja realizar dos pruebas antigénicas distintas y, si los resultados son discordantes, recomienda emplear una tercera técnica. Estos procedimientos son costosos y requieren equipos y recursos que frecuentemente están limitados en los laboratorios de zonas endémicas (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018; Salazar-Schettino *et al.*, 2016).

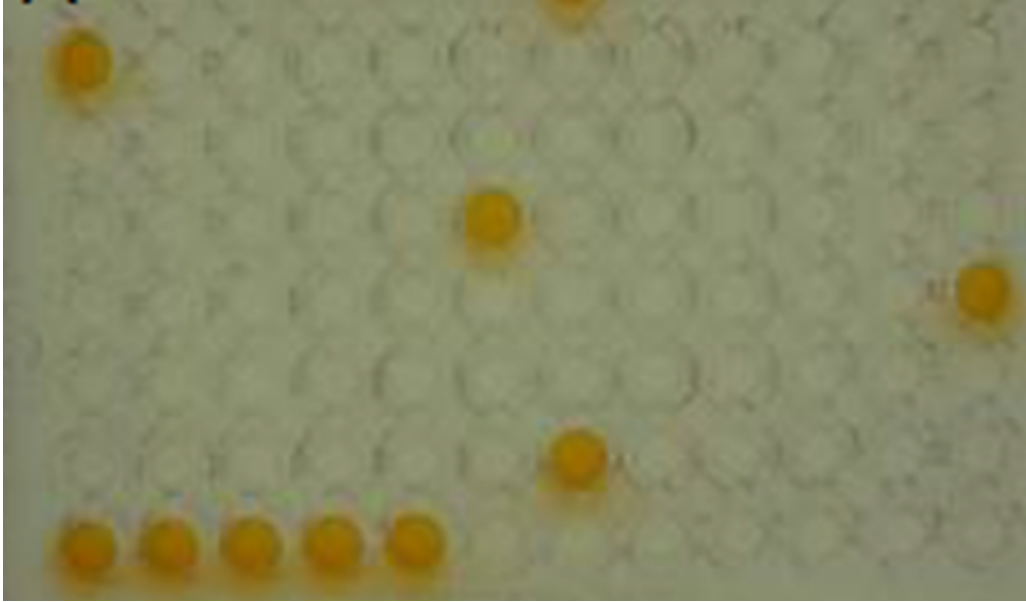
#### 8.1.3 Métodos serológicos

En la actualidad, los métodos serológicos más utilizados son el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), la técnica de inmunofluorescencia

indirecta (IFI) y la de hemaglutinación indirecta (HAI). La prueba de ELISA de primera generación se desarrolló originalmente utilizando homogeneizados de parásitos totales y, más tarde, utilizando fracciones antigénicas de parásitos caracterizadas bioquímicamente. Entre estos últimos, TESA (Tripomastigote Excreted/Secreted Antigens) y F2/3 (mucinas de tripomastigote altamente O-glicosiladas obtenidas por particiones secuenciales con solventes) demostraron el mayor potencial de diagnóstico. Además del ELISA, se desarrollaron múltiples técnicas que incluyen dot blot y Western blot para la evaluación de estas técnicas (Balouz *et al.*, 2016).

Métodos serológicos:

Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA): se basa en obtener una muestra de sangre del paciente y colocar el suero en placas de poliestireno que contienen antígenos de *T. cruzi*. Si el suero contiene anticuerpos anti-*T. cruzi*, ocurre una reacción colorimétrica que se detecta al agregar un segundo anticuerpo con un sustrato específico, que puede ser medido a través de un espectrofotómetro. Tiene una sensibilidad de 94-100% y una especificidad de 96-100%. Sus resultados se consideran positivos cuando los títulos son mayores o iguales al doble del valor del punto de corte para la absorbancia óptica.

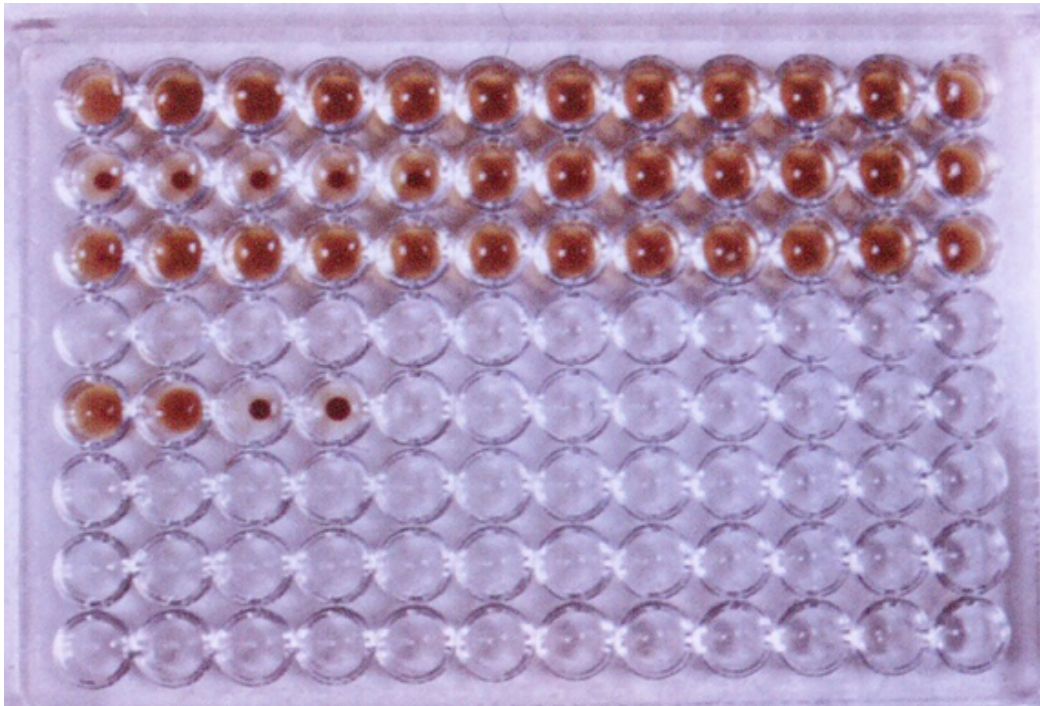


**Figura 15.** ELISA. Cortesía Laboratorio de Biología de Parásitos, FacMed, UNAM.

Inmunofluorescencia indirecta (IFI): se basa en la obtención de una muestra de sangre del paciente y colocándola en placas de vidrio con pocillos que contienen antígenos de *T. cruzi* (epimastigotes fijos). Si el suero contiene anticuerpos anti-*T. cruzi*, ocurre una reacción que se detecta al agregar un segundo anticuerpo marcado con fluoresceína, que puede observarse a través de un microscopio de fluorescencia. Tiene una sensibilidad y una especificidad del 98%. Sus resultados se consideran positivos cuando los títulos son mayores o iguales a 1:32 y puede tener reactividad cruzada con *Leishmania* o *T. rangeli*.

Hemaglutinación indirecta (HAI): se basa en la obtención de una muestra de sangre del paciente y sensibilización de la superficie de los eritrocitos con antígenos de *T. cruzi* que interactúan con anticuerpos anti-*T. cruzi*. Esto provoca

una reacción que genera aglutinación y que puede observarse. Tiene una sensibilidad de 88-99% y una especificidad de 96-100%.



**Figura 16.** Hemaglutinación indirecta. Cortesía Laboratorio de Biología de Parásitos, FacMed, UNAM.

Western blot: se basa en la detección de anticuerpos anti-*T. cruzi*, los antígenos han sido previamente separados a través de electroforesis y posteriormente se transfiere a una membrana la que se incuba con suero y mediante una reacción enzimática detecta si hay presencia de anticuerpos. Tiene una sensibilidad y una especificidad del 100%. Hasta la fecha, no hay kits comerciales disponibles para su uso en la enfermedad de Chagas (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018; Salazar-Schettino *et al.*, 2016).

#### 8.1.4 Métodos moleculares

A finales de la década de 1980, los métodos moleculares basados en ADN surgieron como una alternativa para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas, principalmente para superar la baja sensibilidad de los métodos parasitológicos directos. La introducción del ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ofreció tener una alta sensibilidad, especificidad y potencial de alto rendimiento. Los primeros objetivos para la amplificación por PCR se centraron en el principal componente molecular del ADN mitocondrial (también conocido como ADN de cinetoplasto o ADNk). En *T. cruzi* y otros parásitos cinetoplastidos, este componente está presente en forma de ADN circular de corta longitud (minicírculos), que suman varios miles de copias por célula. Posteriormente, se ha explorado un gran repertorio de dianas de ADN, ADNk o de ADN nuclear que incluyen genes de copia única o múltiple y secuencias satélite, así como diferentes estrategias de moléculas diana. Más recientemente, se desarrolló un enfoque de concentración de parásitos basado en cadenas cortas y estables de ARN para facilitar los métodos de detección basados en PCR, y se propuso como una herramienta alternativa potencial para monitorear la carga de parásitos en pacientes con enfermedad de Chagas (Balouz *et al.*, 2016).

Varios laboratorios han trabajado en la estandarización de las técnicas para que sus resultados puedan ser comparables e implementados en laboratorios clínicos. Por lo tanto, a pesar de su eficacia, la detección molecular generalmente no se

usa más allá de los laboratorios de referencia regionales o nacionales en las regiones endémicas, así como laboratorios de investigación en instituciones de educación superior (Alonso-Padilla *et al.*, 2019).

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): se basa en la obtención de una muestra de sangre del paciente para ser sometido a múltiples ciclos de desnaturalización, hibridación y amplificación de segmentos de ADN de *T. cruzi* (PCR cualitativa), o para medir la carga parasitaria circulante (PCR cuantitativa). Es útil para la detección temprana de transmisión congénita, por trasplante de órganos, accidental debido a exposición ocupacional, y en casos de inmunodepresión (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018).

## 8.2 Tratamiento

Para el tratamiento de esta enfermedad, se utilizan principalmente dos medicamentos, el nifurtimox y el benznidazol, descubiertos en 1965 y 1971 respectivamente. Ambos son compuestos heterocíclicos nitrogenados, con un grupo nitro unido a un furano (nitrofuranos), en el caso del nifurtimox, o a un anillo imidazol (nitroimidazoles) en el caso del benznidazol. Estos agentes funcionan como profármacos y activan enzimas conocidas como nitroreductasas, las cuales generan efectos citotóxicos que llevan a la muerte del parásito (Jaramillo *et al.*, 2017; Salazar-Schettino *et al.*, 2016).

Tienen una efectividad del 50 % al 70 % durante la fase aguda de enfermedad, en contraste, su uso prolongado (más de 10 años) en pacientes con formas crónicas

tiene una tasa de efectividad de solo 8 al 30 %. Además de su baja eficacia, muchos pacientes suelen interrumpir el tratamiento por el desarrollo de efectos adversos, los más comunes son los síntomas gastrointestinales como pérdida de peso, náuseas, vómito y malestar gástrico; también pueden presentarse alteraciones hematológicas como leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis; dermatológicas como dermatitis atópica, rash y síndrome de Steven-Jhonson y neurológicas como polineuropatías. Otros factores importantes que se deben tener en cuenta en el manejo de esta condición son las crecientes tasas de resistencia del parásito a estos medicamentos, así como la disponibilidad y su difícil acceso (Jaramillo *et al.*, 2017; Salazar-Schettino *et al.*, 2016).

Por el momento, la quimioterapia utilizada en la enfermedad de Chagas continúa siendo insuficiente, y pocas nuevas alternativas terapéuticas logran ser evaluadas mediante ensayos clínicos; adicionalmente se encuentra asociada a efectos genotóxicos que pueden llegar a limitar la dosis y la duración del tratamiento, así como generar efectos negativos en la calidad de vida del paciente (Chatelain, 2017; Amanda *et al.*, 2017).

## 9. Prevención y control de la enfermedad de Chagas

La OMS enfatiza dos estrategias fundamentales para la prevención de la enfermedad: la atención a los pacientes infectados, enfermos y sus convivientes, debido a que están expuestos al vector, además de la interrupción de la

transmisión, en especial la transmisión vectorial intradomiciliaria y la transmisión transfusional y por trasplantes de órganos (Salazar-Schettino *et al.*, 2016).

En toda Latinoamérica, las campañas de vigilancia a largo plazo han sido el componente principal de los programas de control de la enfermedad de Chagas, junto con una mejor detección en los bancos de sangre para reducir la probabilidad de transmisión transfusional de sangre infectada de donantes, y mejor atención al paciente, asesoramiento y tratamiento para los que ya están infectados (Gorla & Hashimoto, 2017).

#### 9.1 Interrupción de la transmisión vectorial o control vectorial

La experiencia de ensayos de campo en la mayoría de los países de Latinoamérica ha llevado a un enfoque básico de control de vectores. Las principales herramientas para interrumpir este ciclo son: (1) control químico; (2) el mejoramiento de la vivienda; y (3) educación para la salud. La prevalencia de la infección ha disminuido en los países que han aplicado de forma constante dichas medidas de control. Por ejemplo, luego de 20 años de programas de control en Argentina, la serología positiva en varones de 18 años disminuyó significativamente desde 1980, y el número de nuevos casos agudos notificados disminuyó desde la década de 1970 (Gorla & Hashimoto, 2017; Moncayo & Silveira, 2017).



### 9.1.1 Control químico

Los programas de fumigación bien administrados pueden llegar a todos los domicilios y generalmente pueden tratar 210 casas por trabajador por día, dependiendo de la zona , el tamaño, la distribución de las casas y la extensión de las estructuras peridomésticas que se incluyen durante la etapa de fumigación (Gorla & Hashimoto, 2017).

La fumigación periódica con insecticidas y la vigilancia entomológica sostenida produjeron naturalmente el primer y más contundente impacto, reduciendo drásticamente la población domiciliaria de *Triatoma infestans* y *Rhodnius prolixus*. Este impacto se pudo observar en comunidades muy pobres y subdesarrolladas de Argentina, Bolivia, Brasil, Honduras, Paraguay e incluso Venezuela (Dias & Schofield, 2017).

Por otro lado, es incuestionable que el mejoramiento social de varias comunidades latinoamericanas, como consecuencia del desarrollo económico regional, también está contribuyendo con el mejoramiento de viviendas, mejores servicios locales de salud, reducción de la densidad rural, entre otros (Dias & Schofield, 2017).

En general, una campaña de fumigación bien aplicada es suficiente para eliminar las poblaciones de insectos domésticos existentes, aunque a veces se repiten los tratamientos después de meses y, en regiones como el Gran Chaco, Argentina, la eliminación de las poblaciones peridomésticas es poco probable ya que la eficacia de los insecticidas rociados en el peridomicilio es baja debido a la degradación del

principio activo por las lluvias y la exposición continua a la luz solar. Otras razones de esta baja eficacia incluyen las dificultades operativas para la fumigación y la falta de orden y limpieza en estos espacios. Así, las infestaciones residuales se sitúan invariablemente en el peridomicilio, parece que la única alternativa es la gestión física de estos espacios incluyendo el reordenamiento de las estructuras y los objetos allí encontrados (Gorla & Hashimoto, 2017).

#### 9.1.2 Mejoramiento de viviendas

Por sí solo, el mejoramiento de viviendas parece insuficiente para eliminar una población establecida de insectos domésticos y tiende a ser un proceso relativamente lento. Además, los programas de mejoramiento de vivienda con el acuerdo de la comunidad y la participación de los habitantes de las casas, tanto para ayudar a preparar las instalaciones para la fumigación como para participar en el seguimiento y la vigilancia entomológica posterior al control con el propósito de garantizar que la población de insectos intradomiciliarios se hayan eliminado, además de proporcionar información sobre infestaciones posteriores (Gorla & Hashimoto, 2017).



**Figura 17.** Vivienda con paredes de adobe y carrizo. Cortesía Laboratorio de Biología de Parásitos, FacMed, UNAM.

### 9.1.3 Educación para la salud

La educación es vista no solo como una forma de motivar a las personas a realizar mejores esfuerzos para evitar la presencia de triatominos dentro de una casa a largo plazo, sino también como una forma de alentar a los escolares, docentes y a los integrantes de la comunidad a participar activamente en la vigilancia de vectores, así como en las actividades posteriores a la aplicación del insecticida en las áreas endémicas. Aunque es difícil de lograr debido a las complejidades inherentes, pero el programa de control y vigilancia de vectores, la educación

comunitaria y el mejoramiento de viviendas, hará que la intervención sea más eficiente y duradera para la eventual eliminación de las infestaciones intradomiciliarias. La integración de las actividades de vigilancia de vectores con el sistema educativo primario también se considera un componente crucial para la sostenibilidad a largo plazo (Gorla & Hashimoto, 2017).

## 9.2 Programas de control actuales e iniciativas gubernamentales

Los programas de control vectorial en los países de Latinoamérica se han centrado en la fumigación con insecticidas en viviendas y en lugares anexos en el peridomicilio. Los programas nacionales de control dirigidos a la interrupción de los ciclos de transmisión domésticos y peridomésticos de vectores, reservorios animales son factibles y han demostrado ser muy efectivos. Alcanzar la meta de eliminar la transmisión por vectores es mayor en áreas donde el vector está domiciliado como *T. infestans* y *R. prolixus*. Doce países de las Américas tienen programas de control activo que combinan la fumigación con insecticidas y educación para la salud. El patrón común de los programas de control vertical y centralizado sigue varios pasos o fases operacionales:

- Fase preparatoria para el mapeo y programación general de actividades y estimación de recursos.
- Fase de ataque durante la cual tiene lugar una primera fumigación masiva de insecticidas en las casas y es seguida por una segunda fumigación 6 a

12 meses después, con nuevas evaluaciones para reaspersión selectiva de viviendas reinfestadas.

- Fase de vigilancia para la detección de focos residuales de Triatominos una vez alcanzado el objetivo de la fase de ataque. En esta última fase, el involucramiento de la comunidad y la descentralización de las actividades de control residual son elementos esenciales (Moncayo & Silveira, 2017).

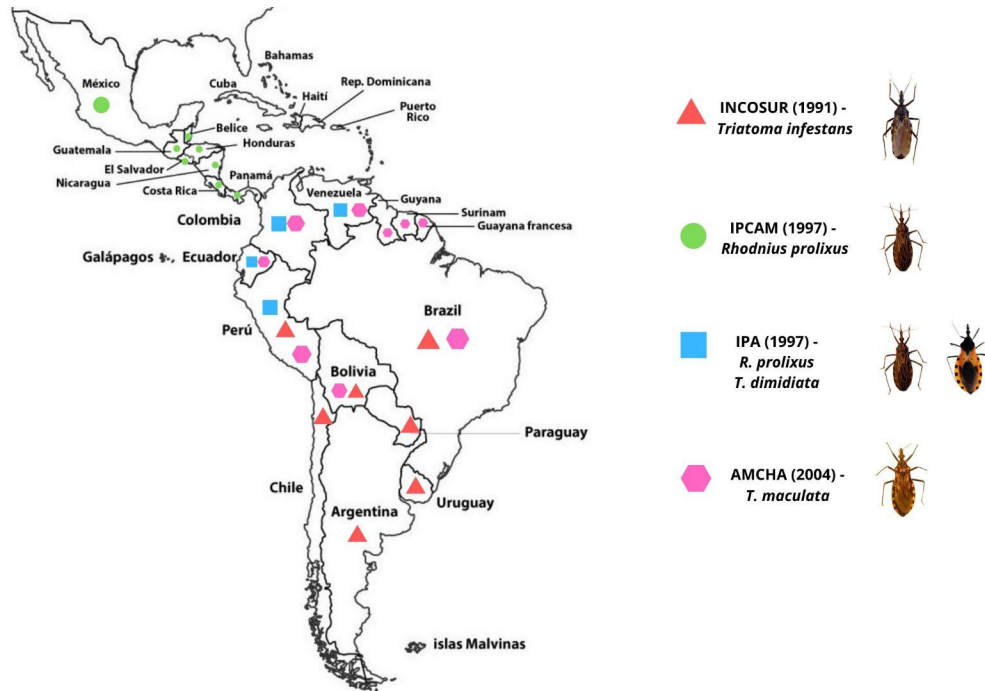
Desde 1990, las "Iniciativas Intergubernamentales", aportaron recursos, experiencia, políticas y fortalecimiento político entre los países de diferentes regiones (Cono Sur, Andino, Centroamérica y México, y Amazonia). Con la participación de la OMS y la OPS, se desarrolló un cronograma de supervisión continua, operativa y homogénea de carácter epidemiológico, racionalidad de costos y precios, investigación general, el cual se implementó y revisó periódicamente, lo que generó impactos significativos, principalmente en términos de control de bancos de sangre y vectores. Además, se han incorporado nuevos aspectos del manejo de enfermedades, como transmisión congénita, diagnóstico, manejo clínico y tratamiento específico (Dias & Schofield, 2017)

#### 9.2.1 Iniciativa de los países del Cono Sur

En Brasilia en junio de 1991, los Ministros de Salud de Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay y Uruguay lanzaron la "Iniciativa para la Eliminación de la Transmisión de la Enfermedad de Chagas". Dado que el vector de *T. cruzi*, en estos países, *T. infestans* es intradomiciliario, la implementación sostenida de las medidas de control ha logrado interrumpir la transmisión de *Trypanosoma cruzi*.

Los objetivos de la “Iniciativa Cono Sur” son la interrupción de la transmisión vectorial y transfusional, así como el tratamiento etiológico y la atención médica de los pacientes infectados (Moncayo & Silveira, 2017). Desde un punto de vista general, los cambios más importantes obtenidos por la Iniciativa Cono Sur son:

- Interrupción de la transmisión de *T. cruzi* por *T. infestans* certificada en Brasil, Chile y Uruguay, en la región oriental de Paraguay y en 10 de las 13 provincias endémicas de Argentina (Misiones, Santa Fe, San Luis, Santiago del Estero, Jujuy, Entre Ríos, La Pampa, Neuquén y Río Negro).
- Importante reducción de la transmisión vectorial en Bolivia debido a la cobertura de fumigación domiciliaria con insecticidas en la zona endémica y actividades regulares de control de vectores en el sur del Perú donde la infestación domiciliaria también es causada por *T. infestans*.
- Reducción de la transmisión por especies secundarias en Brasil y cobertura del tamizaje sanguíneo cercano al 100% en todos los países.
- El tamizaje sistemático en los bancos de sangre se lleva a cabo de forma rutinaria en 20 de los 21 países.
- La prevalencia de infección en niños pequeños se ha reducido sustancialmente en todo el continente y el número de personas en riesgo de infección por el parásito ha disminuido en un 40%, de 108 millones en 2006 a 65 millones en 2010 (Moncayo & Silveira, 2017).



**Figura 18.** Iniciativas en Latinoamérica para el control de la enfermedad de Chagas. Iniciativa del Cono Sur (INCOSUR), Iniciativa de América central y México (IPCAM), Iniciativa de los países andinos (IPA) e Iniciativa de los Países Amazónicos (AMCHA). Rojas de Arias et al., 2021. Elaborado por el MC. Jesus Ubaldo Peñaloza Juarez.

### 9.2.2 Iniciativa de los países andinos

En los países andinos de Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela, la eliminación de la transmisión vectorial se analizó en una reunión intergubernamental celebrada en Bogotá en Febrero de 1997. Los avances logrados en estos países, tanto en el

desarrollo de nuevos métodos de evaluación como en las actividades de control, incluyen:

- Desarrollo de metodologías para la estratificación de riesgos.
- Estratificación de riesgos de transmisión vectorial y programas limitados de control en Colombia.
- Establecimiento de un programa nacional de control en Ecuador e implementación de actividades siguiendo criterios de estratificación de riesgo.
- Implementación de actividades de control regular en la región MACROSUR de Perú.
- Restablecimiento de las actividades de control de vectores y vigilancia entomológica en Venezuela.
- Tamizado de sangre para transfusión cercano al 100%.

(Moncayo y Silveira, 2017).

### 9.2.3 Iniciativa de los países centroamericanos

La eliminación de la transmisión vectorial se inició en una reunión intergubernamental celebrada en Tegucigalpa en octubre de 1997, donde se prepararon planes de acción que incluían metas anuales, necesidades presupuestarias, mecanismos de evaluación y necesidades de investigación. Los avances logrados en el control de vectores y en el control de las transfusiones de sangre en estos países incluyen:



- La interrupción de la transmisión del parásito por *R. prolixus* en todos los países endémicos de América Central.
- Interrupción de la transmisión de *T. cruzi* por *R. prolixus* certificada en Guatemala.
- Interrupción de la transmisión de *T. cruzi* por *R. prolixus* en Honduras y Nicaragua en proceso de certificación.
- Reducción de la transmisión por *T. dimidiata* en varios países.
- Ensayo de metodologías alternativas para el control de *Rhodnius pallescens*.

(Moncayo & Silveira, 2017).

#### 9.2.4 Iniciativa amazónica

La Iniciativa de Vigilancia de la Enfermedad de Chagas en la Región Amazónica se lanzó en 2004. Los avances logrados en el control de vectores y en el control de las transfusiones de sangre en estos países incluyen:

- Desarrollo y estandarización de un modelo de vigilancia basado en la detección de anticuerpos contra *T. cruzi* mediante análisis serológico de muestras recolectadas para el diagnóstico de malaria.
- Este modelo de vigilancia ha sido evaluado en Brasil y parcialmente en Ecuador.

(Moncayo y Silveira, 2017; Rojas de Arias *et al.*, 2021).

#### 9.3 Interrupción de la transmisión transfusional y congénita

Se pueden mencionar dos estrategias principales para prevenir la transmisión de *T. cruzi* a través de transfusiones de sangre. El primero consiste en analizar la sangre mediante serología de *T. cruzi* y así descartar las unidades de sangre positivas, o eliminar la infección mediante la adición de un producto químico con actividad tripanocida. El segundo, adoptado casi universalmente, se basa en la selección de donantes basada en cuestionarios y/o tamizaje serológico (Brenière *et al.*, 2017; Moncayo & Silveira, 2017 ).

La adición de cristal violeta en las muestras de sangre, no es aceptado por los pacientes y, en ocasiones, provocando que rechacen la transfusión de sangre. Además, se ha descrito cierto grado de genotoxicidad para este producto. Ante estos defectos, actualmente algunos estudios buscan fármacos antiparasitarios para esterilizar muestras de sangre infectadas por *T. cruzi*. En la mayoría de los países endémicos, los análisis de sangre para anticuerpos anti-*T. cruzi* se adoptaron en los bancos de sangre para identificar las posibles muestras portadoras del parásito, al principio existía incertidumbre sobre qué pruebas serológicas de *T. cruzi* eran las más efectivas (es decir, las más sensibles). Se probaron diferentes antígenos en diferentes ensayos multicéntricos, así como en laboratorios de investigación. Hoy en día, solo se utilizan kits comerciales, pero no existe un estándar de oro. La mayoría de los bancos de sangre utilizan una prueba serológica para la detección y luego agregan otras pruebas para el serodiagnóstico confirmatorio. La recomendación actual de utilizar dos pruebas serológicas simultáneas para el serodiagnóstico sigue vigente para confirmar

cualquier caso sospechoso de infección en el banco de sangre (Brenière *et al.*, 2017).

La prevención primaria (profilaxis) de la infección fetal por *T. cruzi* tiene como objetivo prevenir la infección de las mujeres embarazadas. Esto se puede obtener limitando el riesgo de infección a través de contactos con vectores. Otra estrategia que ahora ha demostrado claramente su eficacia consiste en tratar a las niñas infectadas antes de que entren en la edad fértil. La profilaxis secundaria tendría como objetivo evitar la transmisión del parásito materno-fetal de una mujer embarazada previamente infectada que usa medicamentos tripanocidas seguros. Sin embargo, los posibles efectos teratogénicos de los dos fármacos tripanocidas que se utilizan actualmente, el benznidazol y el nifurtimox, no se conocen en humanos. Además, los efectos secundarios de ambos fármacos en adultos apenas son aceptables durante el embarazo y su eficacia curativa es limitada en la fase crónica de la infección que presentan la mayoría de las embarazadas infectadas. Por todas estas razones, el tratamiento de *T. cruzi* durante el embarazo actualmente no se recomienda (Carlier & Truyens, 2017).

### 9.3 Prevención de la transmisión accidental y oral

Las infecciones adquiridas en el laboratorio se pueden prevenir mediante el uso de equipos de protección personal adecuados (guantes, mascarilla, bata de laboratorio, zapatos cerrados, etc. ), cultivando el parásito en un laboratorio de Bioseguridad y utilizando las instalaciones adecuadas para los animales. Además,

la formación rigurosa del personal que trabaja con *T. cruzi* es esencial. Además, para futuras comparaciones, es importante mantener alícuotas de los diferentes sueros de control para evitar la congelación y descongelación repetidas. Por último, los fármacos tripanocidas deben estar disponibles en todos los laboratorios que trabajen con *T. cruzi* infeccioso, permitiendo una pronta respuesta en caso de accidente. Sin embargo, muchos países no están autorizados a comercializar estos medicamentos y, en este caso, el laboratorio necesita un acuerdo gubernamental para importarlos (Brenière *et al.*, 2017).

Si se sospecha que algunos parásitos han estado en contacto con la mucosa o la piel se ha raspado con una aguja contaminada, es necesario desinfectar inmediatamente el lugar de inoculación e iniciar un tratamiento preventivo con fármacos tripanocidas bajo control médico. Luego, la infección puede confirmarse mediante un examen directo de la sangre, serología o mediante el uso de métodos moleculares como la PCR, que permite un diagnóstico de parásitos muy temprano y sensible (Brenière *et al.*, 2017).

En los últimos años han surgido centros de investigación en la región amazónica y en otros lugares, lo que ha llevado a un aumento en el conocimiento de los vectores, reservorios y la sintomatología de casos agudos encontrados en las áreas donde se han reportado pocos casos esporádicos o casos crónicos. La transmisión de *T. cruzi* a través de alimentos y bebidas contaminados se evaluó en una consulta técnica de la OPS / OMS. Se concluyó que la transmisión oral de *T. cruzi* era una consideración importante que ameritaba su inclusión en los

Programas Nacionales de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas. Los factores de riesgo involucrados en la transmisión oral están directamente ligados al consumo de alimentos o bebidas contaminados por el parásito. Estos alimentos y bebidas están naturalmente contaminados o contaminados durante su preparación. En 2007, el Ministerio de Salud de Brasil, con los departamentos de vigilancia y prevención, en conjunto con el Instituto Evandro Chagas, FUNASA, ANVISA, el Ministerio de Agricultura y Pesca, y otras instituciones, propusieron varias medidas para prevenir y supervisar la preparación y producción de alimentos y bebidas que pueden estar contaminados con *T. cruzi*, incluido el jugo de açai, que es muy importante para la economía del norte de Brasil. A nivel industrial, se recomendó pasteurizar el jugo de açai. Para los pequeños productores (a escala familiar), se propusieron recomendaciones para mejorar la higiene y minimizar el riesgo de contaminación del jugo durante la recolección, transporte y manipulación de la fruta. La única alternativa es la educación para la salud en las comunidades expuestas al riesgo de transmisión oral y mejorar la higiene en la preparación de alimentos y bebidas caseras (Brenière *et al.*, 2017)

No se dispone de ninguna vacuna para la prevención de la transmisión de *T. cruzi*. Para evitar las graves consecuencias de la infección crónica, el diagnóstico temprano es crucial tanto en áreas endémicas como no endémicas donde se debe ofrecer la detección a todos los migrantes latinoamericanos, especialmente a las mujeres en edad fértil, que podrían haber estado expuestas al vector o hemoderivados contaminados. Asimismo, el tamizaje debe ofrecerse a los niños

cuyas madres nacieron en áreas endémicas y a todos los miembros de la familia de un caso índice. Especialmente para poblaciones de alta prevalencia, el tamizaje de la enfermedad de Chagas resulta ser rentable (Pérez-Molina & Molina, 2018).

## 10.- Discusión

La enfermedad de Chagas es considerada una antropozoonosis causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, que afecta alrededor de 7 millones de personas en todo el mundo y presenta un alta tasa de mortalidad de 50,000 muertes por año, es por ello que resulta un problema de salud pública en Latinoamérica y países no endémicos como EUA, Canadá, España, Reino Unido, Italia y Japón.

*Trypanosoma cruzi* es un parásito con un ciclo biológico complejo, ya que necesita más de un huésped, alterna su ciclo de vida entre el insecto vector y las células del mamífero hospedero. Dentro del intestino del insecto, ocurren procesos importantes como la metaciclogénesis necesaria para el desarrollo de las formas infectivas del parásito, es en el intestino del vector donde el parásito adquiere diferente morfología, composición bioquímica y fisiológica.

El ciclo silvestre de transmisión resulta importante para el control de la enfermedad, porque en él están involucrados diferentes mamíferos que pueden estar infectados y funcionar como reservorios naturales, manteniendo la dinámica de transmisión del parásito.

Como se mencionó anteriormente, la vía vectorial es considerada el principal mecanismo de transmisión ya que es la ruta por la que se llevan a cabo nuevas infecciones en áreas endémicas, ocurre cuando un triatomino infectado se alimenta de un huésped, éste defeca en la piel del hospedero y en las deyecciones elimina tripomastigotes metacíclicos que ingresan al organismo por la herida de la picadura o las provocadas al rascarse en la zona. Otras fuentes de

infección que pueden ser importantes son las transfusiones sanguíneas, trasplante de órganos infectados, la transmisión vertical de la madre al feto, por vía oral y por accidentes de laboratorio, dichos mecanismos pueden mantener los ciclos de infección en zonas urbanas.

Los tripanosomátidos presentan diferentes estructuras como el flagelo y una sola mitocondria ramificada que está relacionada con el cinetoplasto, además de otros organelos que cumplen distintas funciones, como lo son el citostoma, que está relacionado con la actividad endocítica del parásito, los reservosomas, que almacenan proteínas, los acidocalcinomas, que son estructuras esféricas, y se ocupan del almacenamiento de compuesto de calcio, magnesio, sodio, potasio, zinc y hierro, así como la homeostasis del pH y la acumulación de fosfatos, todos estos órganos cumplen funciones vitales en la estructura y desarrollo del parásito.

Se ha reportado que existen más de 130 especies de triatominos en el hemisferio occidental, la mayoría fungen como vectores de *T. cruzi*, las de mayor importancia son *Triatoma infestans*, *Panstrongylus megistus*, *Triatoma dimidiata* y *Rhodnius prolixus* debido a que son especies capaces de colonizar el domicilio y el peridomicilio, para las cuales se han elaborado diferentes estrategias de control.

En México existen 32 especies de vectores para *T. cruzi*, la importancia de estas especies radica en su distribución a lo largo del territorio, el que regularmente se encuentran en áreas rurales, así como la domiciliación de algunas de estas especies.



La incidencia de la enfermedad de Chagas en toda Latinoamérica se ha reducido en un 70%: el número de casos incidentes se redujo de un estimado de 700.000 casos nuevos por año en toda la región en 1983 a menos de 200.000 casos nuevos por año en 2000 y a 41.200 en 2006. También el número anual de muertes disminuyó de más de 45.000 a 12.500. El número de países endémicos era de 18 en 1983 y en 2006 se redujo a 15, todo esto como resultado de las iniciativas regionales en América para el control y vigilancia de la enfermedad de Chagas.

En países como Brasil, se han reportado casos de infección por *T. cruzi* por consumo de alimentos y bebidas contaminadas, ya sea con heces del vector o con el mismo vector, como fue el caso ocurrido en 2005 en el sur de Brasil, en Santa Catarina, relacionado con el consumo de jugo de caña de azúcar contaminado o como en un caso en 2009, donde se notificó un brote familiar asociado con el consumo de palmito babaçu. En México no existen reportes sobre la transmisión oral, sin embargo, es posible que en lugares con cultivo de caña de azúcar pueda existir esta transmisión.

En países no endémicos, como lo son Estados Unidos, España, Francia, Reino Unido, Suecia y Japón, entre otros, donde no existe el vector (a excepción de EUA) la transmisión de *T. cruzi* ocurre a través de transfusiones sanguíneas y trasplantes de órganos de donantes infectados, así como también por transmisión vertical. En estos países, la implementación de medidas como el tamizaje en todas las donaciones de sangre, así como la realización de pruebas serológicas han permitido detectar un gran número de personas infectadas con *T. cruzi*.

Si se sospecha de la enfermedad de Chagas, los antecedentes epidemiológicos y las manifestaciones clínicas deben ser consideradas para complementar con los estudios pertinentes. El diagnóstico es realizado a través de métodos parasitológicos directos o indirectos y métodos moleculares, aunado al diagnóstico clínico de la fase aguda, así como a través de métodos serológicos y de la detección de la patología causada por megas en corazón, esofago y colon principalmente durante la fase crónica. Los métodos serológicos más utilizados son el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), el ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y el ensayo de hemaglutinación indirecta (HAI); en casos de resultados discordantes entre dos pruebas de diferente principio o fundamento, se recomienda el Western-blot.

Actualmente solo se dispone de dos antiparasitarios para el tratamiento de esta enfermedad, se utilizan en la fase aguda debido a que son efectivos cuando el parásito se encuentra en sangre, éstos son el nifurtimox y el benznidazol. Ambos funcionan como profármacos y activan enzimas conocidas como nitroreductasas, las cuales generan efectos citotóxicos que llevan a la muerte del parásito.

Al no existir una vacuna efectiva para la enfermedad de Chagas, el control vectorial ha sido el método más efectivo para la prevención en Latinoamérica. El tamizaje de sangre es necesario para prevenir la infección a través de transfusión sanguínea y el tamizaje serológico en los donantes de órganos en países no endémicos. Además, se han desarrollado distintas iniciativas regionales para llevar

a cabo el control y la prevención de la enfermedad en las áreas endémicas y no endémicas.

El desafío es involucrar a la población expuesta a esta enfermedad y a las instituciones de salud pública para mantener y mejorar los programas de prevención y vigilancia, así como proveer una atención médica integral más oportuna para el control de la enfermedad de Chagas en Latinoamérica.

## 11.- Conclusiones

- La tripanosomiasis americana se considera una enfermedad de importancia en la salud pública debido a el gran número de individuos que están en riesgo de infectarse, además de que los pacientes no reciben un diagnóstico y tratamiento oportunos.
- La enfermedad de Chagas es un padecimiento endémico en México y Latinoamérica pero se ha expandido en el mundo debido al alto flujo de inmigrantes que provienen de dichas zonas geográficas.
- *Triatoma barberi*, *Triatoma dimidiata* y *Meccus pallidipennis* son especies de vectores importantes y ampliamente distribuidos en México; se considera a *T. barberi* como el de mayor importancia, ya que principalmente se encuentra desarrollando su ciclo de vida en el interior de las viviendas.
- El diagnóstico de la enfermedad de Chagas depende de la fase clínica en la que se encuentre el paciente, en fase aguda se utilizan métodos directos que confirman la presencia del parásito en sangre. En la fase crónica se utilizan métodos serológicos y moleculares.
- El mejoramiento de viviendas en las zonas rurales del país, el desarrollo de programas de educación para la salud, el adecuado uso de insecticidas, el diagnóstico y la atención médica oportuna son, las mejores estrategias para el control de la enfermedad de Chagas.

- La transfusión sanguínea y la vía transplacentaria o por leche materna son los principales mecanismos de transmisión en países no endémicos
- La transmisión oral es un mecanismo creciente, sobre todo en zonas como la Amazonia debido al impacto humano sobre la fauna y los triatomíneos, la deforestación asociada a los nuevos asentamientos humanos, lo que provoca un desbalance forestal de los ciclos zoonóticos de *T. cruzi*
- Existen iniciativas para el desarrollo de nuevos compuestos farmacológicos con el objetivo de incrementar la eficacia parasiticida y disminuir efectos adversos para el huésped, así como presentaciones y dosis infantiles.

## 12.- Referencias

- Alonso-Padilla, J., Cortés-Serra, N., Pinazo, M.J., Bottazzi, M.E., Abril, M., Barreiro, F., Sosa-Estani, S., Jay, P. & Gascón, J. (2019). Strategies to enhance access to diagnosis and treatment for Chagas disease patients in Latin America. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. Taylor & Francis, 17, 145-157. DOI: 10.1080/14787210.2019.1577731.
- Álvarez-Hernández, D., Franyuti-Kelly, G., Díaz-López-Silva, R., González-Chávez, A., González-Hermosillo-Cornejo, D., & Vázquez-López, R. (2018). Chagas disease: Current perspectives on a forgotten disease. *Revista Médica Hospital General México*, 81(3), 154-164. DOI: 10.1016/j.hgmx.2016.09.010
- Amanda, F., Jayawardhana, S., Lewis, M., Taylor, M. & Kelly, J. (2017). Biological factors that impinge on Chagas disease drug development. *Parasitology*, 144(14), 1871-1880. DOI: 10.1017/S0031182017001469
- Balouz, V., Agüero, F. & Buscaglia, C. (2016). Chagas disease diagnostic applications: present knowledge and future steps. *Advances in Parasitology*, 97, 1-45. DOI: 10.1016/bs.apar.2016.10.001.
- Bern, C., Messenger, L.A., Whitman, J.D. & Maguire, J.H. (2020). Chagas disease in the United States: a public health approach. *Clinical Microbiology Reviews*, 33,1-27. DOI: 10.1128/CMR.00023-19.
- Brenière, S.F., Villacis, A & Aznar, C. (2017). Vector transmission: how it works, what transmits, where it occurs. En Telleria, J. & Tibayrenc, M. (Ed.),

*American Trypanosomiasis, Chagas Disease, One Hundred Years of Research* (pp. 497-508). Estados Unidos: *ElServier*.

Brenière, S.F., Waleckx E. & Aznar, C. (2017). Other forms of transmission: blood transfusion, organ transplantation, laboratory accidents, oral and sexual transmission. En Telleria, J. & Tibayrenc, M. (Ed.), *American Trypanosomiasis, Chagas Disease, One Hundred Years of Research* (pp. 561-570). Estados Unidos: *ElServier*.

Campos, A., Rubio, M., Martínez, T., Hernández, L., Martínez, S., & Manning, R. (2017). Enfermedad de Chagas: vectores. *Ciencia*, 68 (1), 30-33.  
Recuperado de:  
[https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/68\\_1/PDF/Enfermedad\\_de\\_Chagas\\_vectores.pdf](https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/68_1/PDF/Enfermedad_de_Chagas_vectores.pdf)

Catalá, S., Noireau, F. & Dujardin, J.P. (2017). Biology of Triatominae. En Telleria, J. & Tibayrenc, M. (Ed.), *American Trypanosomiasis, Chagas Disease, One Hundred Years of Research* (pp. 145-162). Estados Unidos: *ElServier*.

Carlier, Y. & Truyens, C. (2017). Maternal-fetal transmission of *Trypanosoma cruzi*. En Telleria, J. & Tibayrenc, M. (Ed.), *American Trypanosomiasis, Chagas Disease, One Hundred Years of Research* (pp. 517-544). Estados Unidos: *ElServier*.

Castillo-Riquelme, M. (2017). Chagas disease in non-endemic countries. *The Lancet*, 5, 379-380. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30090-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30090-6)

- Chatelain, E. (2017). Chagas disease research and development: Is there light at the end of the tunnel? *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 15, 98-103. DOI: 10.1016/j.csbj.2016.12.002
- Correa, J.P. (2006). Selección de hospedero por *Mepraia spinolai* (HEMIPTERA: REDUVIIDAE), bajo condiciones de laboratorio. Tesis de licenciatura para obtener el grado de Profesional de Médico Veterinario. Universidad de Chile. Recuperado de: <https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/134249/Selecci%C3%B3n-de-hospedero-por-Mepraia-spinolai-%28Hemiptera-Reduviidae%29%2C-bajo-condiciones-de-laboratorio.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Coura, J. (2015). The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions - A comprehensive review. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 110(3), 277-282. DOI: 10.1590/0074-0276140362.
- De Fuentes, J. & Gutiérrez-Cabrera, A. (2020). Kissing Bugs (Triatominae). *Encyclopedia of Infection and Immunity*. DOI:10.1016/B978-0-12-818731-9.00010-0
- De Lana, M. & de Menezes, E.M. (2017). Biology of *Trypanosoma cruzi* and biological diversity. En Telleria, J. & Tibayrenc, M. (Ed.), *American Trypanosomiasis, Chagas Disease, One Hundred Years of Research* (pp. 345-363). Estados Unidos: *Elsevier*.



- De Souza, W., De Carvalho, T.U. & Barrias, E.S. (2017). Ultrastructure of *Trypanosoma cruzi* and its interaction with host cells. (Ed.), *American Trypanosomiasis, Chagas Disease, One Hundred Years of Research* (pp. 401-42). Estados Unidos: *ElServier*.
- Dias, J. & Schofield, C. (2017). Social and medical aspects on Chagas disease management and control. En Telleria, J. & Tibayrenc, M. (Ed.), *American Trypanosomiasis Chagas Disease One Hundred Years of Research* (pp. 47-55). Estados Unidos: *ElServier*.
- Flores-Villegas, A.L., Cabrera-Bravo, M., Toriello, C., Bucio-Torres, M.I., Salazar-Schettino, P.M. & Córdoba-Aguilar, A.I. (2016). Survival and immune response of the Chagas vector *Meccus pallidipennis* (Hemiptera: Reduviidae) against two entomopathogenic fungi, *Metarhizium anisopliae* and *Isaria fumosorosea*. *Parasites & Vectors*, 9:176, 1-11. DOI:10.1186/s13071-016-1453-1
- Franzini-Junior, E., Mendes, M.T., Borella, A.C., Alvares da Costa, T., Vinicius, M., Gómez, C., Pelli, A., Sales-Campos, H. & Freire, C.J. (2018). Biology of *Meccus pallidipennis* (Hemiptera: Reduviidae) to Other Conditions Than That Encountered in Their Native Habitat. *Journal of Arthropod-Borne Diseases*, 12(3), 262-268. Recuperado de; [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297726/#:~:text=This%20insect%20is%20found%20either.and%20unconstructed%20areas%20\(7\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297726/#:~:text=This%20insect%20is%20found%20either.and%20unconstructed%20areas%20(7))

- Gonçalves, C.S., Ávila, A.R., de Souza, W., Motta, M.C. & Pereira, D. (2018). Revisiting the *Trypanosoma cruzi* metacyclogenesis: morphological and ultrastructural analyses during cell differentiation. *Parasites Vectors*, 11(83), 1-14. DOI: 10.1186/s13071-018-2664-4
- Gonçalves, C.S., Wysllas de Freitas, J., Castelo, J., Araújo, L., Queiroz, A., Tavares, S., José da Silva, N., Thays da Silva & E., Sousa, M. (2019). Cell Culture and Maintenance of the Evolutionary Forms of *Trypanosoma cruzi* for Studies of Parasitic Biology. En: Wanderley De Souza (Ed.), *Biology of Trypanosoma cruzi*. IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.84733
- Gorla, D. & Noireau, F. (2017). Geographic distribution of *Triatominae* vectors in America. En Telleria, J. & Tibayrenc, M. (Ed.), *American Trypanosomiasis, Chagas Disease, One Hundred Years of Research* (pp. 209-231). Estados Unidos: *ElServier*.
- Gorla, D. & Hashimoto, K. (2017). Control strategies against *Triatominae*. En Telleria, J. & Tibayrenc, M. (Ed.), *American Trypanosomiasis, Chagas Disease, One Hundred Years of Research* (pp. 223-238). Estados Unidos: *ElServier*.
- Hashimoto, K. & Schofield, C.J. (2012). Elimination of *Rhodnius prolixus* in Central America. *Parasites & Vectors*, 5:45, 1-10. Recuperado de: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-5-45#:~:text=By%20August%202011%20all%20the,eliminated%20from%20the%20mesoamerican%20region.>

Ibáñez-Cervantes, G., León-García, G., Castro-Escarpulli, G., Mancilla-Ramírez, J., Victoria-Acosta, G., Cureño-Díaz, M., & Bello-López, J. (2019). Evolution of incidence and geographical distribution of Chagas disease in Mexico during a decade (2007–2016). *Epidemiology and Infection*, 147, e41, 1-7. DOI:10.1017/S0950268818002984

Jansen, A.M., Das Chagas, S. & Roque, A. (2020). Landmarks of the Knowledge and *Trypanosoma cruzi* Biology in the Wild Environment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10:10, 1-15. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00010

Jansen, A.M., Xavier, S.C.C. & Roque, A.L.R. (2017). Ecological aspects of *Trypanosoma cruzi*: wild hosts and reservoirs. En Telleria, J. & Tibayrenc, M. (Ed.), *American Trypanosomiasis, Chagas Disease, One Hundred Years of Research* (pp. 243-259). Estados Unidos: *Elsevier*.

Jansen, A.M., Xavier, S.C.C. & Roque, A.L.R. (2017). *Trypanosoma cruzi* enzootic cycle: general aspects, domestic and synanthropic hosts and reservoirs. En Telleria, J. & Tibayrenc, M. (Ed.), *American Trypanosomiasis, Chagas Disease, One Hundred Years of Research* (pp. 265-278). Estados Unidos: *Elsevier*.

Jaramillo, L., Ruiz, C., Martínez, L. & Vera, S. (2017). Chagas disease: an alternative look to treatment. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 69(2), 1-12. Recuperado de:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602017000200009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000200009)

- M. de Lana & E.M. de Menezes Machado. (2017). Biology of *Trypanosoma cruzi* and biological diversity. En Telleria, J. & Tibayrenc, M. (Ed.), *American Trypanosomiasis, Chagas Disease, One Hundred Years of Research* (pp. 345-363). Estados Unidos: *ElServier*.
- Lidani, K., Andrade, F., Bavia, L., Damasceno, F., Beltrame, M., Messias-Reason, I., & Sandri, T. (2019). Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. *Frontiers in public health*, 7, 1-13. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00166
- Molina, I., Salvador, F. & Sánchez-Montalvá, A. (2016). Update Chagas disease. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 34(2), 132-138. DOI: 10.1016/j.eimc.2015.12.008
- Moncayo, J. & Silveira, A. (2017). Current epidemiological trends of Chagas disease in Latin America and future challenges: epidemiology, surveillance, and health policies. En Telleria, J. & Tibayrenc, M. (Ed.), *American Trypanosomiasis, Chagas Disease, One Hundred Years of Research* (pp. 59-84). Estados Unidos: *ElServier*.
- Murillo, G. (2018). Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana). *Medicina interna de México*, 34(6), 959-970. DOI:<https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2217>

- Onyekwelu,C. (2019). Life Cycle of *Trypanosoma cruzi* in the Invertebrate and the Vertebrate Hosts. Biology of *Tripanosoma cruzi*. En De Souza, W. (ED). *Biology of Trypanosoma cruzi* ( pp.1.20). Brasil: *IntechOpen*.
- Pérez-Molina, J. & Molina, I. (2018). Chagas disease. *The Lancet*, 391, 82-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31612-4.
- Ramsey, J.M., Alvear, A.L., Ordoñez, R., Muñoz, G., Garcia, A., López, R. & Leyva, R. (2005). Risk factors associated with house infestation by the Chagas disease vector *Triatoma pallidipennis* in Cuernavaca metropolitan area, Mexico J. M. *Medical and Veterinary Entomology*, 19, 219–228.
- Rassi, A., De Rezende, J.M., Luquetti, A.O. & Rassi Jr. A. (2017). Clinical phases and forms of Chagas disease. En Telleria, J. & Tibayrenc, M. (Ed.), *American Trypanosomiasis, Chagas Disease, One Hundred Years of Research* (pp. 653-684). Estados Unidos: *ElServier*.
- Rojas de Arias, A., Monroy, C., Gulh, F., Sosa-Estani, S., Walter Souza, S. & Abad-Franch, F.(2021). Chagas disease control-surveillance in the Americas: the multinational initiatives and the practical impossibility of interrupting vector-borne *Trypanosoma cruzi* transmission. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 16, . DOI: 10.1590/0074-02760210130
- Rojo-Medina, J., Ruiz-Matus, C., Salazar-Schettino, PM. & González-Roldán, J. (2018). Enfermedad de Chagas en México. *Gaceta Médica de México*, 154, 605-612. DOI: 10.24875/GMM.18004515

Ruiz, F. (2015). Epidemiología de la enfermedad de Chagas. Facultad de farmacia, Universidad Complutense. Recuperado de: [https://eprints.ucm.es/id/eprint/48878/1/FRANCISCO%20RUIZ%20LANDER%20\(1\).pdf](https://eprints.ucm.es/id/eprint/48878/1/FRANCISCO%20RUIZ%20LANDER%20(1).pdf)

Salazar-Schettino, P.M., Rojas-Wastavino, G.E., Cabrera-Bravo, M., Bucio-Torres, M.I., Martínez-Ibarra, J.A., Monroy-Escobar, M.C., Rodas-Retana, A., Guevara-Gómez, Y., Vences-Blanco, M.O., Ruiz-Hernández, A.L. Torres-Gutiérrez, E. (2010). A revision of thirteen species of Triatominae (Hemiptera: Reduviidae) vectors of Chagas disease in Mexico. *Selva Andina Research Society*, 1(1), 57-80. Recuperado de: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S2072-9294201000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2072-9294201000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=en)

Salazar-Schettino, P.M., Bucio-Torres, M., Cabrera-Bravo, M., Alba-Alvarado, M., Castillo-Saldaña, D., Zenteno-Galindo, E., Rojo-Medina, J., Fernández-Santos, N., & Perera-Salazar, M. (2016) Enfermedad de Chagas en México. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 59(3), 6-16. Recuperado de: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422016000300006](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422016000300006)

Salazar-Schettino, P.M., Cabrera-Bravo, M., Vazquez-Antona, C., Zenteno, E., De Alba-Alvarado, M., Torres-Gutiérrez, E., Guevara, Y., Perera-Salazar, M., García de la Torre, G., Bucio-Torres, (2016). Chagas Disease in Mexico:

Report of 14 Cases of Chagasic Cardiomyopathy in Children. *Tohoku J. Expediente Médico*, 240, 243-249. DOI: 10.1620/tjem.240.243.

Schaub, G., Vogel, P. & Balczun, C. (2016). Parasite-Vector Interactions. En Walochnik, J. & Duchêne, M. (Ed.), *Molecular Parasitology. Protozoan, Parasites and their Molecules* (pp. 431-489). Suiza: Springer Nature. DOI: 10.1007/978-3-7091-1416-2\_14

Zingales, B., Miles, M.A., Campbell, D.A., Tybayrenc, M., Macedo, A.M., Teixeira, M.M.G., Schijman, A.G., Llewellyn, M.S., Lages-Silva, E., Machado, C.R., Andrade, S.G. & Sturm, N.R. (2012). *Infection, Genetics and Evolution*, 12, 240–253. DOI: 10.1016/j.meegid.2011.12.009.

Zingales, B. (2018). *Trypanosoma cruzi* genetic diversity: Something new for something known about Chagas disease manifestations, serodiagnosis and drug sensitivity. *Acta Tropica*, 184, 38-52. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.09.017.