

© 2022 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 25: 1-19, 2022.

<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2022.449>

Enfermedad de Chagas: biología y transmisión de *Trypanosoma cruzi*

Gabriela Peña-Callejas¹, James González², J. Guillermo Jiménez-Cortés¹,
José A. de Fuentes-Vicente³, Paz María Salazar-Schettino¹, Martha I. Bucio-Torres¹,
Margarita Cabrera-Bravo^{1b} y A. Laura Flores-Villegas^{1a}

¹Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, ²Departamento de Biología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México. Avenida Universidad # 3000, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, Ciudad de México, México, ³Instituto de Ciencias Biológicas, Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez 29050, Chiapas, México. E-mails: ^alaflovi@gmail.com , ^bimay@unam.mx

RESUMEN

En 1909, Carlos Justiniano Chagas describió por primera vez las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Chagas. El parásito hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* (agente) se caracteriza por la presencia de un flagelo, y en su citoplasma presenta organelos como el citostoma, los glicosomas, los reservosomas y un núcleo. El ciclo de vida de *T. cruzi* se inicia cuando el vector defeca sobre la piel del hospedero sus heces contienen triatomastigotes metacíclicos, que infectan las células del vertebrado. Los vectores de esta enfermedad pertenecen a la Subfamilia Triatominae, insectos hematófagos, nocturnos y con la capacidad de localizar a sus hospederos mediante la detección del calor. *T. cruzi* tiene efectos en la biología del insecto triatomino, en su comportamiento, en el funcionamiento del intestino, su sistema inmunológico y la microbiota asociada. En el hospedero mamífero, el parásito activa la respuesta inmune innata, y las citocinas tienen un papel clave para controlar la infección o bien evolucionar a la cronicidad. *T. cruzi* presenta una amplia diversidad genética, y bajo condiciones de laboratorio se han demostrado sus diferentes grados de virulencia y tropismo hacia los órganos blanco; sin embargo, no existe una asociación clara entre las cepas y el comportamiento clínico de la enfermedad. Esta revisión aborda la historia del descubrimiento de la enfermedad de Chagas y discute aspectos recientes sobre la biología de *T. cruzi* para comprender la dinámica de su transmisión.

Palabras clave: *Trypanosoma cruzi*, enfermedad de Chagas, triatominos, virulencia.

Chagas Disease: Biology and Transmission of *Trypanosoma cruzi*

ABSTRACT

In 1909, Carlos Justiniano Chagas first described the clinical manifestations of Chagas disease. The hemoflagellate parasite *Trypanosoma cruzi* (agent) is characterized by the presence of a flagellum and of a cytostome, glycosomes, reservosomes, and a nucleus in its cytoplasm. The life cycle of *T. cruzi* begins when a vector defecates on the skin of a host; the feces contain metacyclic tryptomastigotes, which infect vertebrate cells. The vectors of this disease are members of the subfamily Triatominae, nocturnal, hematophagous insects capable of locating hosts by heat detection. *T. cruzi* infection has effects on the biology of the triatomine insect, its behavior, gut function, immune system, and associated microbiota. In the mammalian host, the parasite activates innate immune responses, and host cytokines are key to either control the infection or progress to chronicity. *T. cruzi* exhibits a wide genetic diversity, and while it has been proved under laboratory conditions to show varying degrees of virulence and organ tropism, no clear association has been found between specific strains and the clinical picture of the disease. This review addresses the history of the discovery of Chagas disease and discusses recent aspects of *T. cruzi* biology that provide insight into the dynamics of transmission.

Keywords: *Trypanosoma cruzi*, Chagas disease, triatominae bugs, virulence.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es un padecimiento infeccioso causado por el parásito flagelado *Trypanosoma cruzi*. Esta enfermedad afecta de 6-8 millones de personas en el mundo y causa aproximadamente 50 mil muertes por año (Lidani *et al.*, 2019). En Latinoamérica es uno de los principales problemas de salud, y, en el Sureste mexicano están identificadas 18 áreas endémicas (Carabarin-Lima *et al.*, 2013), sin embargo, el padecimiento va en ascenso en lugares originalmente no-endémicos, como Europa, los Estados Unidos de América, Canadá, Australia y Japón (Lidani *et al.*, 2019), países en los que la transmisión es por transfusión sanguínea, trasplante de órganos, transmisión congénita o vertical (de madre a hijo) o por accidentes de laboratorio. También se han reportado casos de transmisión por vía oral, por ingestión de alimentos o bebidas contaminadas con heces del vector (Carabarin-Lima *et al.*, 2013; Bern, 2015).

En las zonas endémicas de la enfermedad, *T. cruzi* se transmite al humano, u otro mamífero, al contacto con las heces del vector, luego de que el insecto triatomino (Hemiptera: Reduviidae) se alimentó de su sangre. El parásito presenta tres estadios morfológicos durante su ciclo de vida: amastigote, epimastigote y

tripomastigote, que se identifican por la posición del cinetoplasto en relación con el núcleo (Figura 1) (Martins *et al.*, 2012; Moreno *et al.*, 2019).

T. cruzi tiene una amplia diversidad genética en distintas zonas geográficas, producto de sus mecanismos de reproducción. Las cepas o aislados del parásito se han agrupado en siete unidades de tipificación discretas o DTU, nombradas TcI a TcVI y Tcbat; las diferencias en el comportamiento y la virulencia entre las DTUs se atribuyen a la interacción entre el ambiente, el hospedero y el vector. Estos aislados pueden caracterizarse en modelos animales, principalmente ratones, midiendo parámetros de virulencia como el periodo prepatente, la mortalidad/supervivencia, la parasitemia y el tropismo hacia órganos blanco (De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019).

La presencia de *T. cruzi* tiene efectos en el insecto transmisor durante su paso por los segmentos del tracto digestivo de éste, donde enfrenta la acción de diferentes enzimas. Aunque tradicionalmente se afirma que el parásito no tiene efecto alguno sobre el vector, estudios recientes demuestran que es capaz de modificar el comportamiento del insecto al activar su sistema inmune y alterar la microbiota asociada (Kollien & Schaub, 2000; Schaub, Meiser & Balczun, 2011; Jiménez-Cortés *et al.*, 2020).

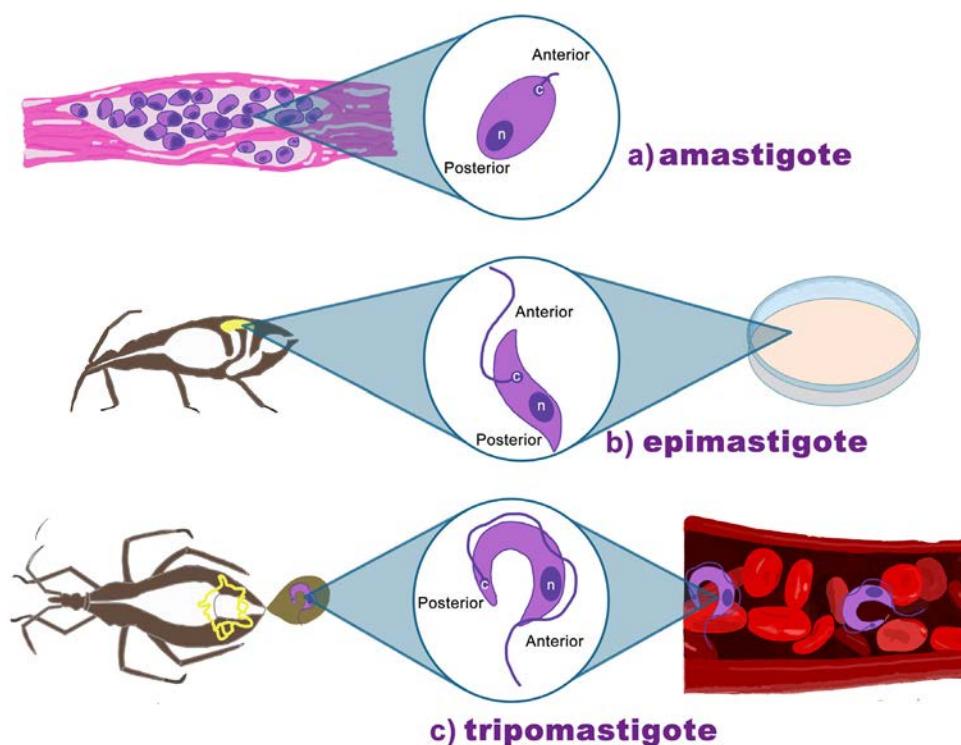


Figura 1. Localización y morfología de *T. cruzi* en sus estadios. a) amastigotes en los tejidos del huésped vertebrado. El cinetoplasto es pequeño y se ubica en posición anterior al núcleo. b) epimastigotes en el intestino medio del vector y en cultivo axénico. El cinetoplasto se ubica en posición anterior al núcleo. c) tripomastigotes metacíclicos en los tubos de Malpighi (recto) y las heces del vector. tripomastigotes sanguíneos en el torrente del hospedero vertebrado. El cinetoplasto se ubica en posición posterior al núcleo. n: núcleo, c: cinetoplasto. Elaboración personal.

La evolución clínica de la enfermedad de Chagas en el hospedero humano suele dividirse en una etapa aguda de la enfermedad y otra crónica; esta última puede presentarse de forma indeterminada, donde no existe síntoma alguno, o bien causar problemas como cardiomegalia o digestivos. En todas las fases, la respuesta inmune es crucial para controlar la enfermedad (Salazar-Schettino *et al.*, 2016).

La enfermedad de Chagas se detecta en los pacientes al realizarles estudios epidemiológicos o tamizajes para la donación de sangre. El diagnóstico durante la etapa aguda depende principalmente de la localización microscópica del parásito en la sangre. En la fase crónica, el diagnóstico se basa en pruebas serológicas y estudios de gabinete.

En el tratamiento de la enfermedad de Chagas se utilizan dos fármacos: Nifurtimox y benznidazol, eficaces para la fase aguda y los casos congénitos. La distribución de ambos medicamentos es controlada, y solo se obtienen en la Secretaría de Salud en México (Lidani *et al.*, 2019). Por lo hasta aquí expuesto, es necesario disminuir la transmisión de la enfermedad, ampliar el diagnóstico oportuno y la fabricación de nuevos medicamentos que sean efectivos para la fase crónica sin ser tóxicos para el paciente. El objetivo de esta revisión es abordar aspectos selectos de la biología de *Trypanosoma cruzi* para comprender mejor la dinámica de su transmisión.

DESCUBRIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS Y *T. cruzi*

La enfermedad de Chagas lleva el nombre de su descubridor, el bacteriólogo brasileño Carlos Ribeiro Justiniano Chagas (1879-1934), quien en 1908 organizó una campaña contra la malaria en el estado de Minas Gerais, Brasil. Chagas comenzó el estudio con la disección de varios insectos hematófagos que solían picar a la gente en la cara y encontró numerosos parásitos en su intestino medio, a los que dio el nombre taxonómico para el género y la especie de *Trypanosoma cruzi* en honor a su tutor, el médico y bacteriólogo Oswaldo Cruz (Steverding, 2014). Con estos insectos logró infectar animales de laboratorio, y detectó a los tripanosomas en su sangre días después de que éstos fueron picados por las chinches. Al descubrir el agente etiológico, demostró que en mamíferos se lleva a cabo una fase de su ciclo de vida. En 1909, examinó a una niña de 2 años llamada Berenice, quien presentaba síntomas específicos de lo que hoy se conoce como la fase aguda de la enfermedad (fiebre, inflamación en órganos como el bazo y el hígado, edema facial [hinchazón] y ganglios linfáticos inflamados). Al examinar su sangre, encontró una gran cantidad de microorganismos con una morfología similar a la de los parásitos con los que se habían infectado los animales de laboratorio que estudió previamente (monos tití); con ello, pudo describir la fase aguda de la enfermedad y finalmente asociar la infección con síntomas crónicos (Steverding, 2014; Lidani *et al.*, 2019). Berenice, su primera paciente, permaneció asintomática y nunca desarrolló

la fase crónica de la enfermedad; no obstante, se confirmó que estuvo infectada con *T. cruzi* a lo largo de su vida cuando se le extrajo sangre para aislar al parásito como parte de los estudios clínicos en los que se le incluyó, a los 55 y 71 años y quien finalmente, murió a los 73 años por causas ajenas a la enfermedad (Steverding, 2014; Lidani *et al.*, 2019). En 1912, el Dr. Chagas describió el ciclo silvestre de la enfermedad cuando descubrió que el armadillo era un reservorio natural de *T. cruzi*, y en el mismo ecotopo encontró que el triatominio *Panstrongylus geniculatus* se encontraba infectado con el parásito (Coura & Dias, 2009). Posteriormente, se descubrieron más animales, de vida silvestre, como reservorios naturales del parásito con un ciclo enzoótico (enfermedad que involucra a una o más especies de animales en determinado territorio, por causa o influencia local) de *T. cruzi*. Otros investigadores también hicieron grandes aportes al descubrimiento de la enfermedad; por ejemplo, el patólogo brasileño Gaspar de Oliveira Vianna describió la forma de amastigote de *T. cruzi*, el parasitólogo francés Alexandre Joseph Émile Brumpt determinó los mecanismos de transmisión de *T. cruzi* (Steverding, 2014). Posterior a la muerte de Carlos Chagas, Evandro Chagas (su hijo) y Emmanuel Dias (alumno y asistente) establecieron el carácter endémico y crónico de la enfermedad (Lidani *et al.*, 2019). Evandro Chagas, Emmanuel Dias y Magarinos Torres propusieron el nombre de “signo de Romaña” para el complejo oftálmico que caracteriza a la fase aguda de la infección. En 1943, se creó el centro de investigación de Bambuí en Brasil, para difundir el conocimiento sobre la epidemiología, la prevención y la cardiopatía que acompaña a la enfermedad de Chagas (Coura & Dias, 2009; Steverding, 2014). Zigman Brener demostró que la enfermedad de Chagas producida de forma experimental podía curarse, y esto dio pie a mayores investigaciones para tratar la fase aguda de la enfermedad, así como para el estudio de un posible tratamiento. En 1966, Hoffmann-La Roche comercializó el benznidazol para tratar la enfermedad de Chagas, y Bayer fabricó el Nifurtimox en 1970. Entre 1970 y 1980, Zigman Brener reportó avances en la inmunología y la inmunopatología de la enfermedad, y aportó nuevos conocimientos sobre la biología del parásito, la respuesta del hospedero y medidas diversas de profilaxis (Coura & Dias, 2009; Steverding, 2014). En 1983, se estableció el control vectorial para la enfermedad de Chagas en Brasil; estas iniciativas se extendieron a otros países endémicos, y recientemente se establecieron en países no-endémicos como respuesta a la migración (Coura & Dias, 2009; Lidani *et al.*, 2019).

MORFOLOGÍA DE *T. cruzi*

Trypanosoma cruzi es un parásito intracelular hemoflagelado del orden Kinetoplastida, familia Trypanosomatidae; esta familia se caracteriza por la presencia de un flagelo y una única y ramificada mitocondria, que se extiende por todo el cuerpo celular (Lidani *et al.*, 2019; Moreno *et al.*, 2019). La membrana plasmática de *T. cruzi* está compuesta por una bicapa lipídica que incluye proteínas y un glucocálix; con la presencia de ácido

siálico asociado con glucopéptidos (un elemento importante en la interacción del parásito con los macrófagos del hospedero) (Martins *et al.*, 2012).

Se han descrito diferentes organelos en el citoplasma del parásito. La mitocondria tiene una apariencia ramificada y presenta una doble membrana directamente relacionada con el cinetoplasto, una estructura circular característica de los organismos del orden Kinetoplastida que contiene el DNA mitocondrial del parásito, conocido también como k-DNA. El cinetoplasto solo es circular en el estadio de tripomastigote, en amastigote y epimastigote es de forma alargada (Pech-Canul *et al.*, 2017). El DNA mitocondrial asociado con el inicio del flagelo y cercano al núcleo, se organiza en estructuras atípicas llamadas maxicírculos y minicírculos, que representan cerca del 30% del genoma celular. Los genes codificadores de las proteínas mitocondriales que se localizan en los maxicírculos muestran errores de marco de lectura que obligan a procesar los transcritos por adición y delecciones de uridinas (edición de RNA). Estas ediciones requieren, para el procesamiento adecuado del RNA, guías que se encuentran codificadas en los minicírculos. Maxicírculos y minicírculos están concatenados, lo que da al DNA una densidad peculiar que determina su prominencia estructural en tinciones especiales (De Souza, Carvalho & Barrias, 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. Adicionalmente, contiene una estructura llamada bastón paraflagelar (*paraflagellar rod*, PRF), compuesto de un arreglo de filamentos ligados al axonema (De Souza *et al.*, 2017).

El cinetosoma o cuerpo basal es una continuación del flagelo y está vinculado con el cinetoplasto por medio de filamentos proteicos. El citostoma es una invaginación de la membrana plasmática, implicada en la actividad endocítica del parásito, especialmente en los epimastigotes, donde es responsable del 85% de la endocitosis. En la base del flagelo se encuentra el bolsillo flagelar, una invaginación por la que el flagelo emerge. El flagelo se mantiene en su sitio gracias al complejo tripartito de adhesión (*tripartite attachment complex*, TAC), que fija el DNA mitocondrial a la base del flagelo. El parásito también contiene glicosomas, estructuras esféricas o alargadas, consideradas un tipo de peroxisomas por la presencia de enzimas glucolíticas. 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 cruzipáina (una cisteína proteasa). La enzima se expresa en los tres estadios del parásito (se describen a continuación), y está

presente en organelos relacionados con los lisosomas; la mayor concentración de cruzipáina se encuentra en los reservosomas. Las isoformas menos abundantes se expresan en la membrana del parásito, y es más importante en los amastigotes. Los tripomastigotes secretan algunas isoformas hacia el medio, y se cree que son importantes como factores de virulencia. El acidocalcisoma es un organelo encargado del almacenamiento del calcio, magnesio, sodio, potasio, fósforo y zinc; de regular la homeostasis, y de la osmorregulación del pH (Martins *et al.*, 2012; De Souza *et al.*, 2017). Como mencionamos antes, los tres estadios en el ciclo de vida del parásito, amastigote, epimastigote y tripomastigote, se identifican por la posición en que se encuentra el cinetoplasto en relación con el núcleo (Figura 1). El amastigote, es la forma intracelular del parásito que se localiza en los tejidos del huésped vertebrado, se multiplica por fisión binaria longitudinal. Está desprovisto del flagelo exterior y de la membrana ondulante; es redondeado y mide de 2 a 6.5 μm de diámetro. Su cinetoplasto se localiza cerca del núcleo, en una posición anterior. El epimastigote se encuentra en el intestino medio del vector (triatomino), y también se obtiene de cultivos axénicos. Su morfología celular es alargada, con un flagelo libre, una membrana ondulante poco desarrollada y mide entre 20 y 40 μm , incluido el flagelo; su cinetoplasto está en posición anterior al núcleo, y también se replica por fisión binaria longitudinal. Los tripomastigotes no se replican, son de localización extracelular, poseen una membrana ondulante y se aíslan a partir de los hospederos invertebrados (vectores) y vertebrados (animales reservorios y humanos); en consecuencia, el tripomastigote metacíclico se localiza en el recto del vector y en sus heces. El tripomastigote metacíclico tiene una forma alargada y un flagelo; mide alrededor de 17 μm ; su núcleo es grande, y el cinetoplasto está en posición posterior terminal. El tripomastigote sanguíneo está presente en la sangre y otros fluidos corporales (líquido cefalorraquídeo, linfa) de los huéspedes vertebrados. Este tripomastigote posee un flagelo largo (un tercio de la longitud total del parásito) y llega a medir hasta 20 μm , incluyendo el flagelo. Al igual que en el tripomastigote metacíclico, el cinetoplasto se ubica después del núcleo; es decir, en una posición posterior (Martins *et al.*, 2012; Moreno *et al.*, 2019).

CICLO DE VIDA DE *T. CRUZI*

El ciclo de vida del parásito comienza cuando un triatomino infectado (adulto o ninfa, macho o hembra) pica al hospedero (vertebrado). Después de ingerir una gran cantidad de sangre, el vector defeca sobre la superficie de la piel del humano u otra especie de mamífero; las heces depositadas en la piel del hospedero contienen tripomastigotes metacíclicos. Por lo regular, la picadura causa escozor, por lo que el hospedero frota la zona afectada, y de este modo el parásito puede penetrar la piel o las mucosas (Martins *et al.*, 2012; Álvarez-Hernández *et al.*, 2018). Una vez que los tripomastigotes metacíclicos atraviesan la piel, circulan como tripomastigotes sanguíneos, pero también puede ocurrir una fagocitosis inducida, en la que

los parásitos son endocitados por diversas células, incluidos los macrófagos (Martins *et al.*, 2012; Salazar-Schettino *et al.*, 2016). Dentro de la célula huésped se forma una vacuola parasitófora; los tripomastigotes escapan de esa vacuola y se liberan al citoplasma, donde posteriormente se transforman en amastigotes y se multiplican. Esto ocurre dentro de todas las células del huésped, excepto en los eritrocitos, porque carecen de purinas y éstas son necesarias para los requerimientos de *T. cruzi* (Schaub *et al.*, 2011). Los amastigotes provocan la ruptura de las células infectadas, y pasan al estadio de tripomastigotes sanguíneos (Rassi, Rassi & Marin-Neto, 2010; Schaub *et al.*, 2011; Martins *et al.*, 2012). Los tripomastigotes sanguíneos lisan las células que los contienen y se liberan a la circulación; viajan por los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo para invadir otras células (musculares y ganglionares, principalmente), donde se multiplican intracelularmente y están disponibles para infectar vectores que se alimentan del huésped infectado (Rassi *et al.*, 2010; Bern, 2015). El triatominio al alimentarse de la sangre de un hospedero infestado ingiere los tripomastigotes sanguíneos, que llegan a su estómago y posteriormente al intestino medio, donde se transforman en epimastigotes. Éstos, a continuación, migran hacia el recto o intestino posterior del vector, y ahí ocurre

la diferenciación a tripomastigotes metacíclicos infecciosos, que finalmente se liberan en las heces del triatominio mientras éste se alimenta de otro hospedero vertebrado. El proceso de diferenciación que ocurre a lo largo del intestino del vector se llama metacilogénesis (Martins *et al.*, 2012; Onyekwelu, 2019) (Figura 2).

VIRULENCIA EN AISLADOS DE *T. CRUZI*

Las diferencias en el comportamiento biológico de distintos aislados reportadas en estudios *in vitro* e *in vivo* explican las variaciones clínicas de la enfermedad (Suárez, Cabrera, Cartagena & Ayaqui, 2009; Guzmán-Marín, Jiménez-Coello, Puerto-Solís, Ortega-Pacheco & Acosta-Viana, 2012). Esta diversidad se atribuye a múltiples causas, incluso a factores ambientales, inmunidad del huésped, virulencia, patogenicidad y la interacción con vectores y hospederos diferentes (Guzmán-Marín *et al.*, 2012; De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019).

La patogenicidad se define como “la capacidad de un microorganismo para causar daño en un huésped” (Soriano, Salgado-Miranda, Suárez-Guemes & Trigo-Tavera, 2006). Un eje de la variación de la patogenicidad entre los aislados

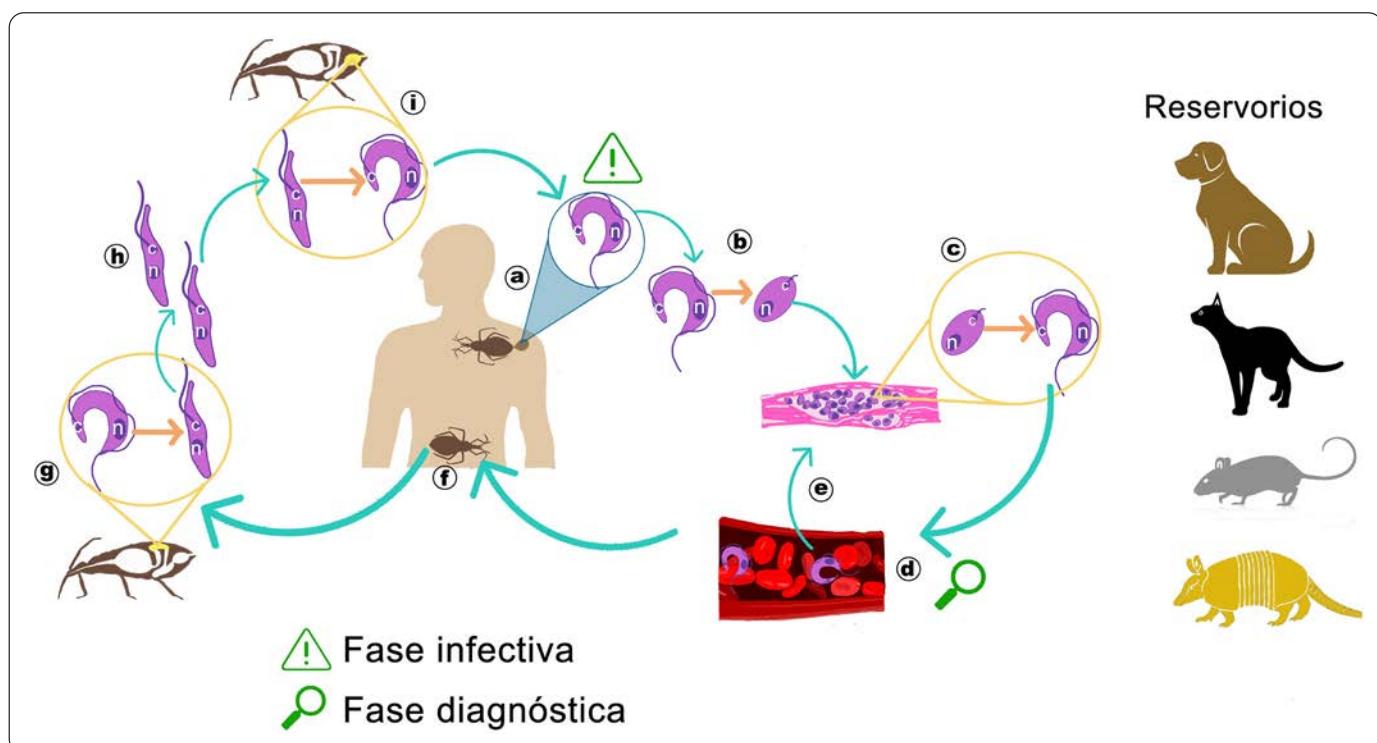


Figura 2. Ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*. a) El triatominio se alimenta del huésped y deyecta; las heces que contienen tripomastigotes metacíclicos, que penetran la piel e infectan a las células. b) Dentro de las células, los tripomastigotes metacíclicos se transforman en amastigotes. c) Los amastigotes se multiplican por fisión binaria en los tejidos y se transforman en tripomastigotes sanguíneos. d) Los tripomastigotes sanguíneos lisan las células que los contienen y entran en el torrente sanguíneo. e) Los tripomastigotes sanguíneos pueden infectar otras células y transformarse en amastigotes. f) El triatominio se alimenta con la sangre del huésped infectado e ingiere tripomastigotes sanguíneos. g) Los tripomastigotes sanguíneos se transforman en epimastigotes en el intestino medio del vector. h) Los epimastigotes se multiplican en el intestino medio y migran hacia el recto del vector. i) En el recto, los epimastigotes se transforman en tripomastigotes metacíclicos y se liberan con las heces del triatominio. Se han identificado distintos animales reservorios, (perros, gatos, roedores y armadillos), del parásito. Elaboración personal.

de *T. cruzi* se relaciona a su gran heterogeneidad genética; sin embargo, otros ejes se vinculan con el insecto vector (que puede modular la virulencia y el comportamiento del parásito) y con factores immunológicos, genéticos y nutricionales del huésped humano, que influyen en la respuesta a la infección (Barrera-Pérez, Rodríguez-Félix, Guzmán-Marín, Zavala-Velázquez & Dumonteil, 2001). Esto implica que es necesario caracterizar las cepas de diferentes áreas geográficas para entender el comportamiento epidemiológico y clínico de la enfermedad (Barrera-Pérez *et al.*, 2001).

Por otro lado, la virulencia se define como “el grado en que causa daño un microorganismo en un huésped” (Soriano *et al.*, 2006). La virulencia de cada aislado de *T. cruzi* se mide en parámetros como el periodo prepatente (tiempo transcurrido desde la infección hasta la detección de triatomastigotes en la sangre periférica del huésped, que indica la tasa de replicación del parásito), la parasitemia (número de parásitos por mililitro de sangre del huésped vertebrado), el tropismo celular (diferentes

cepas de *T. cruzi* muestran preferencia por tejidos específicos) y la mortalidad (porcentaje de animales de experimentación que murieron en el curso de la infección) (Guzmán-Marín, Zavalá-Castro, Acosta-Viana & Rosado-Barrera, 1999; Suárez *et al.*, 2009; De Fuentes-Vicente *et al.*, 2019).

La identificación biológica y bioquímica de diferentes aislados de *T. cruzi* nos ayuda a entender las variaciones que se presentan en la relación parásito-hospedero y a distinguir componentes relevantes involucrados en la misma útiles para el serodiagnóstico de la enfermedad (Mendoza-Rodríguez, 2015). La caracterización de los aislados es también una condición necesaria para su estudio y control (Guzmán-Marín *et al.*, 1999).

En la Tabla I se mencionan varios estudios de cepas de *T. cruzi* aisladas de distintos hospederos de varias localidades de la República mexicana; en ella se muestran variaciones en la parasitemia, la supervivencia y el tropismo. Por ejemplo, se observa que los aislados obtenidos del vector *Triatoma barberi*

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

Autor (es) y año	Hospedero	Localidad	Periodo prepatente (días)*	Mortalidad (días)**	Parasitemia promedio (parásitos/mL)***	Tropismo (%)****
Tay, Gutiérrez-Quiroz, Salazar-Schettino, Castillo & Ortega-G., 1973	<i>Homo sapiens</i>	Jojutla, Morelos	SD	SD	16×10^6	Corazón: 51 Músculo: 35 Esófago: 12 Ganglios: 2 Cerebro: 1
	<i>Triatoma phyllosoma mazzottii</i>	Tetitlán, Guerrero	SD	SD	3.5×10^6	Corazón: 26 Músculo: 11 Esófago: 1 Ganglios: 5 Cerebro: 2
	<i>Triatoma phyllosoma pallidipennis</i>	Las Higueras, Morelos	SD	SD	1.5×10^6	Corazón: 1 Músculo: 12 Esófago: 0.4 Ganglios: 3
	<i>Triatoma barberi</i>	La Mesa, Michoacán	SD	SD	7×10^6	Corazón: 4 Músculo: 4 Esófago: 0.3 Ganglios: 0.4
	<i>Triatoma barberi</i>	El Capulín, Michoacán	SD	SD	6.5×10^6	Corazón: 0.5 Músculo: 5 Esófago: 2 Ganglios: 4
	<i>Triatoma phyllosoma intermedia</i>	Estanzuela, Zacatecas	SD	SD	7×10^6	Corazón: 5 Músculo: 8 Esófago: 0.4 Ganglios: 3

Tabla I. Aislados de *T. cruzi* obtenidos en localidades de México (continuación).

Autor (es) y año	Hospedero	Localidad	Periodo prepatente (días)*	Mortalidad (días)**	Parasitemia promedio (parásitos/mL)***	Tropismo (%)****
Salazar-Schettino, Tay, Navarrete & Ramos, 1975	<i>Triatoma phyllosoma mazzottii</i>	Cocula, Jalisco	SD	SD	9.8×10^7	Corazón: 76 Gastrocnemio: 5 Esófago: 0.4 Cerebro: 4 Ganglios: 0.2 Hígado, Páncreas: 2 Bazo: 0.6 Tiroides: 1
Salazar-Schettino, Jiménez, Tay & Cárdenas-Ramírez, 1978	<i>Homo sapiens</i>	Jalisco	6	21	2.5×10^7	Corazón: 100 Músculo: 16 Esófago: 6 Cerebro: 5 Hígado: 2.5 Pulmón: 2
	<i>Triatoma barberi</i>	Santa Catarina, Jalisco	6	21 - 30	1.6×10^7	Corazón: 23.5 Músculo: 4 Esófago: 2.5 Hígado, Pulmón: 2
	<i>Triatoma barberi</i>	Zacoalco, Jalisco	3	30	1.5×10^7	Músculo: 6 Corazón: 2.5
	<i>Triatoma barberi</i>	La Cruz, Jalisco	9	30	1×10^7	Músculo: 14 Corazón: 7 Esófago: 2.5
	<i>Triatoma barberi</i>	Miahuatlán, Oaxaca	SD	25	24×10^6	Corazón: 75 Músculo: 73 Esófago, Pulmón: 4 Hígado, Bazo: 1
Salazar-Schettino, Haro, Tay, Bucio & Robert, 1987	<i>Triatoma barberi</i>	Santo Domingo, Oaxaca	SD	15 - 28	8×10^6	Corazón: 100 Esófago: 65 Pulmón: 25 Cerebro: 3 Hígado: 2 Bazo, Páncreas, Ganglios: 1
	<i>Homo sapiens</i>	Yucatán	SD	30	2×10^6	Corazón: 1
	<i>Homo sapiens</i>	Jalisco	SD	18	40×10^6	Corazón: 73 Músculo: 70 Pulmón: 5 Cerebro: 4 Esófago, Hígado: 3.5 Bazo: 1
Aguilar-Díaz, 2004	<i>Triatoma barberi</i>	La Cueva, Querétaro	2	8	21×10^6	SD
	<i>Triatoma pallidipennis</i>	Tequesquitengo, Morelos	6	30	44×10^6	SD
	<i>Triatoma dimidiata</i>	Xalapa, Veracruz	2	18	12×10^6	SD

Tabla I. Aislados de *T. cruzi* obtenidos en localidades de México (*continuación*).

Autor (es) y año	Hospedero	Localidad	Periodo prepatente (días)*	Mortalidad (días)**	Parasitemia promedio (parásitos/mL)***	Tropismo (%)****
Monteón <i>et al.</i> , 2009	<i>Homo sapiens</i>	Oaxaca	10	28	2.5×10^5	SD
	<i>Homo sapiens</i>	Veracruz	10	30	5.0×10^5	SD
	<i>Homo sapiens</i>	Guerrero	10	29	2.6×10^5	SD
	<i>Triatoma dimidiata</i>	Campeche	10	30	6×10^5	SD
	<i>Triatoma picturata</i>	Tepic, Nayarit	10	29	1.5×10^5	SD
Espinoza <i>et al.</i> , 2010, 2011	<i>Homo sapiens</i>	Oaxaca	7	90	1.6×10^6	Corazón e Intestino delgado
	<i>Triatoma barberi</i>	Querétaro	3	50	2.9×10^6	
Gómez-Hernández <i>et al.</i> , 2011	<i>Triatoma longipennis</i>	Jalisco	2-11	SD	SD	Corazón
	<i>Triatoma pallidipennis</i>	Jalisco	2-11	41	SD	Corazón
	<i>Triatoma longipennis</i>	Jalisco	2-11	40	1×10^7	Corazón
	<i>Triatoma pallidipennis</i>	Jalisco	2-11	45	4.6×10^6	Corazón
	<i>Triatoma pallidipennis</i>	Jalisco	2-11	46	8×10^6	Corazón
	<i>Triatoma picturata</i>	Jalisco	2-11	SD	SD	Corazón
	<i>Homo sapiens</i>	Oaxaca	2-11	41	7.5×10^6	Corazón y Sistema digestivo
	<i>Homo sapiens</i>	Guanajuato	2-11	48	6.1×10^6	Corazón
Guzmán-Marín <i>et al.</i> , 2012	<i>Homo sapiens</i>	Yucatán	8	32	115×10^5	Corazón
	<i>Didelphis marsupialis</i>	Yucatán	8	45	295×10^5	Corazón
	<i>Triatoma dimidiata</i>	Yucatán	12	45	190×10^5	Corazón
	<i>Meccus pallidipennis</i>	Morelos	18	59	1.08×10^6	SD
Mendoza-Rodríguez, 2015	<i>Meccus pallidipennis</i>	Morelos	17	100	3.9×10^6	SD
	<i>Triatoma barberi</i>	Querétaro	3	17	2.9×10^7	SD
	<i>Triatoma barberi</i>	Querétaro	3	29	4.2×10^7	SD
Medina-Buelvas, Rodríguez-Sosa & Vega, 2021	<i>Homo sapiens</i>	Oaxaca	8	SD	3.5×10^6	Corazón

SD: Sin dato. *Periodo prepatente: día en que se observan por primera vez los parásitos en la sangre posterior a la inoculación. **Mortalidad: día en el que se presentaron el 100% de muertes. ***Parasitemia promedio: parásitos por mililitro. ****Tropismo: Nidos de amastigotes presentes en los tejidos, se considera el 100% como la cifra más alta.

pueden ser más virulentos que los parásitos recuperados de *Meccus pallidipennis*, al considerar que en los primeros se observó una parasitemia de 21×10^6 parásitos/mL y en el hospedero la mortalidad fue a los 8 días, mientras que en los segundos se produjeron menores niveles de parasitemia, 1.08×10^6 parásitos/mL, y la mortalidad ocurrió a los 59 días. Los estudios con datos sobre el tropismo muestran una mayor afección cardiaca.

DIVERSIDAD GENÉTICA DE *T. CRUZI*

El principal mecanismo de reproducción en *T. cruzi* es asexual, por fisión binaria, aunque hay evidencia de hibridación, intercambio genético entre aislados y reproducción sexual. Existen dos teorías sobre la diversidad genética del parásito: (1) la teoría clonal, donde se propone que todos los descendientes poseen un genotipo igual al fundador y no existe recombinación, y (2) la posibilidad de que *T. cruzi* se reproduzca sexualmente por un mecanismo similar a la meiosis (Zingales *et al.*, 2012; Herreros-Cabello, Callejas-Hernández, Girones & Fresno, 2020).

Se han reportado variaciones en el tamaño y el número de cromosomas entre los aislados del parásito, e incluso entre clonas. *T. cruzi* se ha descrito usualmente como diploide, con cromosomas que varían de 0.45 a 4 Mb en tamaño, y de 19 a 40 en número. El tamaño total del genoma se estima entre 80 y 150 Mb (Herreros-Cabello *et al.*, 2020).

El universo de cepas conocidas hasta ahora se divide en siete unidades de tipificación discretas (DTU), llamadas TcI a TcVI y Tc bat (Tabla II). Un comité de expertos reconoció esta división en 2009, y propuso aplicar este consenso para la nomenclatura intraespecífica de *T. cruzi* (Zingales, 2018). Las DTU son “conjuntos de poblaciones que están genéticamente más relacionadas entre sí que con cualquier otra población y que son identificables por un marcador genético, molecular o inmunológico común” (Zingales *et al.*, 2009; 2012). Las DTU

son unidades de análisis confiables para la epidemiología molecular y los estudios experimentales de la evolución del parásito. Su comprensión aporta conocimientos para orientar la investigación y las intervenciones futuras contra la enfermedad (Zingales *et al.*, 2012).

T. cruzi TcI está distribuida principalmente en la Amazonia, la región andina, América del Norte (México y Estados Unidos), países de Centroamérica y el norte de Sudamérica (Colombia y Venezuela) (Zingales *et al.*, 2012; Zingales, 2018), y se transmite por medio de vectores de los géneros *Rhodnius*, *Panstrongylus* y *Triatoma* (Messenger, Miles & Bern, 2015). Esta DTU se asocia con ciclos domésticos y silvestres; sus principales características clínicas son la miocardiopatía chagásica y la meningoencefalitis en pacientes inmunocomprometidos (Zingales *et al.*, 2012). En México se ha localizado principalmente la variante TcI. No se ha reportado la caracterización molecular de los aislados que se muestran en la Tabla II; sin embargo, la patología en modelos murinos indica que son cepas cardiotrópicas, que coinciden con la sintomatología presente con mayor frecuencia en el país, en comparación con los daños al sistema digestivo que ocurren en otras DTU (Zingales, 2018).

T. cruzi TcII predomina en el este y el centro de Brasil (Zingales *et al.*, 2012) y en el Cono Sur (Messenger *et al.*, 2015); asociado principalmente con ciclos de transmisión doméstica, está presente en los vectores *Triatoma infestans* y *Panstrongylus megistus*. Suele ocasionar cardiomiopatía y megasíndromes digestivos (megaesófago y megacolon) (Messenger *et al.*, 2015).

La variante TcIII se encuentra desde el noreste de Venezuela hasta Argentina, donde es transmitida por *Panstrongylus geniculatus*, *P. lignarius* y *Triatoma rubrovaria* (Messenger *et al.*, 2015). Se asocia con ciclos silvestres en Brasil y países adyacentes, principalmente en nichos de *Dasyurus novemcinctus*. Esta DTU es rara en humanos, y está prácticamente ausente en las infecciones crónicas; sin embargo, se ha reportado en casos

Tabla II. Unidades de Tipificación Discretas (DTUs) en *Trypanosoma cruzi*.

DTU	Manifestaciones clínicas	Localización
TcI	Miocardiopatía chagásica y meningoencefalitis asociada a los 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	Brotes orales	América del Norte y del Sur
TcV	Cardiomiopatía y megasíndromes 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

agudos en la Amazonia brasileña (Zingales *et al.*, 2012; Cura & Schijman, 2013).

T. cruzi TcIV se localiza en América del Norte y del Sur; es el agente secundario de la enfermedad de Chagas en Venezuela, y se han reportado casos de brotes orales en la Amazonia brasileña (Zingales, 2018). Está presente en vectores de los géneros *Rhodnius*, *Panstrongylus* y *Triatoma* (Messenger *et al.*, 2015). Se han reportado casos de transmisión congénita con todas las DTU, excepto en TcIV, en Argentina, Bolivia, Chile, Colombia y Paraguay (Zingales *et al.*, 2012).

T. cruzi TcV se ubica principalmente en el Cono Sur, el Gran Chaco y, según reportes esporádicos, también en Colombia, Ecuador y Perú; se ha registrado en el extremo sur de Brasil (Cura & Schijman, 2013; Messenger *et al.*, 2015; Zingales, 2018). Esta DTU es transmitida por *T. infestans* (Messenger *et al.*, 2015), y suele asociarse con cardiomielitis y megasíndromes digestivos.

T. cruzi TcVI, extendida por el norte de Ecuador y Colombia, el Cono Sur y el Gran Chaco, se transmite por el vector *T. infestans*. Los pacientes infectados con esta DTU presentan cardiomielitis y megasíndromes digestivos (Messenger *et al.*, 2015).

En cuanto a *T. cruzi* Tcbat, esta DTU no se desarrolla en triatominos, pero los cimicidos son vectores potenciales.

Además, Tcbat se ha aislado de especies de Chiroptera (murciélagos) en Panamá y Colombia, así como en el centro y sureste de Brasil (Messenger *et al.*, 2015; Zingales, 2018).

Estudios de tipificación molecular de *T. cruzi* en ejemplares de *M. pallidipennis* recolectados en el municipio de Tepecoaculco, en el estado de Guerrero, México, confirmaron que la cepa *T. cruzi* TcI está presente en esta región del país (Aparicio-Burgos, Romero-Cortés, López-Ramírez, Reyes-Rios & Campos-Hernández, 2021). Sin embargo, en otro estudio de caracterización molecular en el vector *Triatoma dimidiata* del estado de Veracruz, se encontró que TcI solo estaba presente en el 27 % de las cepas identificadas, y se reportó por primera vez la presencia de las DTU's TcII, TcIII, TcIV y TcV, lo que sugiere que en México existe una mayor diversidad de *T. cruzi* (Ramos-Ligonio, Torres-Montero, López Monteon & Dumonteil, 2012).

TRANSMISORES DE *T. cruzi*

La subfamilia Triatominae (orden Hemiptera, familia Reduviidae), a la que pertenecen los insectos triatominos, está compuesta por 149 especies, distribuidas principalmente en el continente americano. Tras eclosionar del huevo, los triatominos pasan por cinco estadios ninfales hasta llegar al imago o adulto (Figura 3) (Dujardin, Schofield & Panzera, 2002; Jurberg & Galvão, 2006). Los triatominos son hematófagos; la mayoría se alimentan de sangre de mamíferos o aves, aunque existen

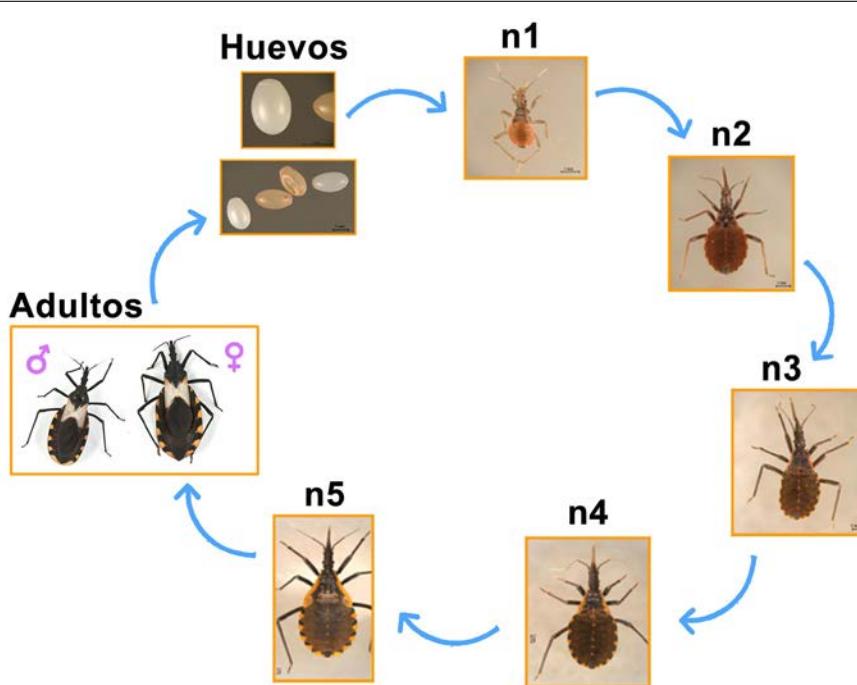


Figura 3. Ciclo de vida de los triatominos. Vectores de *Trypanosoma cruzi*; su desarrollo comprende el huevo (son elípticos y poseen un opérculo, por donde emerge la ninfa), cinco estadios ninfales (n1-n5; crecimiento incompleto de las alas y la genitalia; los primordios alares son visibles en las n5) y el adulto, hembra o macho (alas y genitales desarrollados y diferenciados; las hembras poseen un aparato ovipositor). Elaboración personal.

reportes sobre especies que pueden consumir sangre de reptiles o anfibios (Schofield, 1979; Jurberg & Galvão, 2006). Algunas especies de triatomíos pueden alimentarse de savia de las plantas, azúcar de forma experimental, sangre consumida por otros insectos (cleptohematofagia), heces de otros triatomíos (coprofagia) o hemolinfa de otros triatomíos (hemolinfagia) (Jurberg & Galvão, 2006; Díaz-Albiter et al., 2016; De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020). Machos y hembras se alimentan de sangre durante los cinco estadios de ninfa y como adultos, aunque la cantidad de sangre que ingieren varía según la especie y la etapa de vida en la que se encuentran (Jurberg & Galvão, 2006; De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020).

El tracto digestivo de los triatomíos se divide en tres regiones principales: intestino medio anterior (estómago), intestino medio posterior y recto (Kollien & Schaub, 2000). Los tubos de Malpighi o nefridios, que constituyen el principal sistema excretor y osmorregulador en los triatomíos se encuentran flotando en la hemolinfa, son tubos ciegos que desembocan en el intestino medio posterior, incorporan los líquidos de desecho del metabolismo y forman la orina (Dujardin et al., 2002).

Estos insectos son, por lo general, de hábitos nocturnos, y durante el día permanecen en acinesia (sin movimiento) en sus refugios (grietas, entre hojas, debajo de la corteza de los árboles o basura), aunque en condiciones adversas pueden salir a alimentarse durante el día (Schofield, 1979; Jurberg & Galvão, 2006; De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020). Cuando pican a los hospederos humanos durante la noche, lo hacen en partes del cuerpo que están frecuentemente expuestas (por eso se cree que muestran preferencia por picar en la cara). Las picaduras son indoloras, porque la saliva de los triatomíos tiene acción anestésica y anticoagulante (Schofield, 1979; Jurberg & Galvão, 2006). Algunos autores sugieren que la actividad nocturna de varias especies de triatomíos se debe a la exposición a altas temperaturas y a la radiación solar que afectan su desarrollo hormonal y la síntesis de proteínas (Schofield, 1979). En ausencia de la luz, estos insectos perciben las señales químicas de sus huéspedes, como el dióxido de carbono, el ácido isobutírico, el 1-octen-3-ol (octenol) y el ácido L-láctico (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020); no obstante, la atracción por dióxido de carbono no es tan importante en los triatomíos (Jurberg & Galvão, 2006; De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020). En cambio, sí lo es la radiación térmica del hospedero que les permite a los triatomíos localizar los vasos sanguíneos de éste y alimentarse de manera más eficiente (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020). Los triatomíos suelen colonizar hábitats específicos, con fácil acceso a los huéspedes vertebrados, (Schofield, 1979; Dujardin et al., 2002) lugares que los protegen de la luz y las altas temperaturas (Schofield, 1979). La tolerancia de los triatomíos a una gran diversidad de ambientes favorece su amplia distribución en el continente americano (De Fuentes-Vicente & Gutiérrez-Cabrera, 2020).

Los géneros más importantes desde el punto de vista epidemiológico para la transmisión de *T. cruzi* son *Triatoma*, *Rhodnius* y *Panstrongylus* (Dujardin et al., 2002). En América Latina por el número de países donde se distribuyen se encuentran principalmente *Triatoma infestans* (presente en siete países al sur de la cuenca amazónica), *Rhodnius prolixus* (en América Central y países al norte de la cuenca del Amazonas) y *T. dimidiata* (desde México hasta el norte del Perú) (Dujardin et al., 2002). Otras especies, vectores, importantes son *T. brasiliensis* y *Panstrongylus megistus* (Jurberg & Galvão, 2006).

En un estudio realizado en México se reportó que 19 de las 32 especies mexicanas de triatomíos colonizan viviendas y están infectadas con *T. cruzi* (Ramsey et al., 2015). Tres de las especies principales de triatomíos (*T. longipennis*, *T. mexicana* y *T. barberi*), transmisores de *T. cruzi* se localizan en asentamientos humanos, y afectan tanto a las comunidades rurales como a las urbanas. También se conoce que especies como *T. rubida* y *T. protracta* muestran preferencia por las áreas urbanas. Lo anterior demuestra que el hábitat de los triatomíos se ha urbanizado en varias regiones, y pone de manifiesto su alta tolerancia a los ambientes perturbados por la actividad humana (Ramsey et al., 2015).

EFFECTO DE *T. cruzi* EN EL VECTOR

La viabilidad, el desarrollo y la multiplicación del parásito dependen de su capacidad para invadir al insecto vector y perdurar en él. Esto depende de un equilibrio mediado por interacciones fisiológicas y bioquímicas con el triatomino (García, Genta, Azambuja & Schaub, 2010; Goubiére, Dorn, Tripet & Dumonteil, 2012). De hecho, se han investigado los efectos de *T. cruzi* en los triatomíos, a través de la biología del insecto, su comportamiento, la colonización del intestino por el parásito, el sistema inmunológico del triatomino y la microbiota asociada (Figura 4).

La presencia de *T. cruzi* puede limitar el desarrollo de las ninfas. Se ha demostrado una reducción en el tamaño de los insectos infectados y una menor tasa de supervivencia. Cuando *T. pallidipennis* se infectó experimentalmente con dos aislados distintos del parásito, uno de Morelos y otro de Chilpancingo, la mortalidad fue alta en comparación con el grupo testigo (libre de infección); asimismo, se observó una reducción en el tamaño de las ninfas del quinto estadio hacia adultos. Este efecto podría deberse al gasto de la reserva energética necesaria para la muda hacia el estadio adulto y para reproducirse (Cordero-Montoya et al., 2019). En condiciones de inanición, se establece competencia entre *T. cruzi* y el vector por metabolitos esenciales, aunque algunos autores clasifican a *T. cruzi* como subpatógeno para el vector, porque no ocasiona una enfermedad en él, a diferencia de un patógeno verdadero (Vallejo, Guhl & Schaub, 2009; Schaub et al., 2011). En un estudio para evaluar si el parásito modificaba

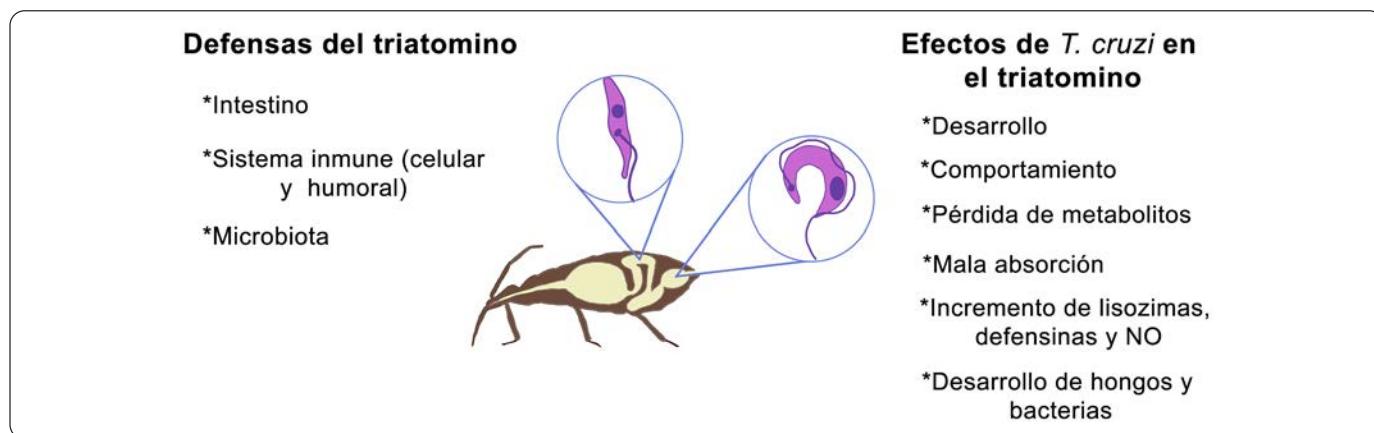


Figura 4. Interacción de *Trypanosoma cruzi* con el vector. Las principales defensas que el triatominio aplica para contrarrestar los efectos de *T. cruzi*. NO = óxido nítrico. Elaboración personal.

el comportamiento de los insectos adultos, se utilizaron “chinches” de las especies *T. pallidipennis* y *T. longipennis*, y dos aislados de *T. cruzi* de (Chilpancingo y Morelos, México); se encontró que los parásitos eran más activos y tenían más probabilidades de detectar el olor humano cuando estaban infectados, lo que sugiere que *T. cruzi* podría manipular el comportamiento de los insectos vectores (Ramírez-González *et al.*, 2019).

Cada región anatómica en el intestino del vector (estómago o intestino medio anterior, intestino medio posterior y recto) tiene diferentes funciones y segregá enzimas, carbohidratos y proteínas específicas. En la saliva de *T. infestans* se encontró sialidasa con la capacidad de lisar a los tripomastigotes y epimastigotes de los cultivos celulares de *T. cruzi*. Se sabe que esta proteína determina la susceptibilidad de las poblaciones de triatominos a la infección con una cepa específica de *T. cruzi* (García *et al.*, 2010).

El estómago o intestino medio anterior almacena y concentra la sangre ingerida. En esta región se producen aglutininas y hemolisinas, para la hemólisis de los eritrocitos.

En el intestino medio posterior se lleva a cabo la digestión de las proteínas y la absorción de los nutrientes. La catepsina B (principal enzima digestiva) no se ve afectada por el parásito; en contraste, la actividad de la catepsina D se incrementa con la presencia de *T. cruzi*, y ésta se intensifica de 1 a 3 días después de que el triatominio ingiere sangre infectada (García *et al.*, 2010; Schaub *et al.*, 2011). Para eludir la acción de las catepsinas (proteasas) en esta región del intestino, *T. cruzi* posee en su superficie un inhibidor de cisteína proteasa llamado chagasin; también se ha sugerido que los epimastigotes producen mucinas específicas para protegerse de las proteasas (García *et al.*, 2010; Kollien & Schaub, 2000).

Cuando el parásito coloniza el intestino medio posterior, no tiene efectos adversos sobre las membranas perimicroviliares ni sobre las células de la pared intestinal; sin embargo, en el recto del vector, *T. cruzi* inserta su flagelo entre las capas de cera y en las almohadillas rectales, y se ha sugerido que estas alteraciones afectarían los procesos de absorción de los triatominos. Una fuerte colonización del parásito en el recto altera la composición del contenido rectal: se reduce la concentración de aminoácidos libres y cambian los niveles de ciertas enzimas; por ejemplo, las carboxipeptidasas, aminopeptidasas y catepsinas en el recto son hidrolizadas por las proteasas de superficie presentes en *T. cruzi* (Kollien & Schaub, 2000; Schaub *et al.*, 2011).

En los períodos prolongados sin alimento (inanición) en los triatominos se reduce la densidad poblacional de los parásitos en el intestino, y únicamente se conserva el 1% de la población inicial. La inanición afecta también la composición de la población de *T. cruzi*; las formas intermedias gruesas y delgadas de flagelo largo o corto, formas en división y esferomastigotes, redondeados y con flagelo corto, que normalmente constituyen el 2% de la población, aumentan hasta el 20% durante un período de 2-3 meses de inanición (Kollien & Schaub, 2000; Schaub *et al.*, 2011).

Posterior a la ingestión de la sangre, el número de epimastigotes en el intestino aumenta en proporción directa con la cantidad de sangre que ha ingerido el vector. En el recto ocurre lo contrario, con la excreción, un tercio de la población total de parásitos se elimina con las heces y la orina del insecto, que contiene tripomastigotes metacíclicos; como consecuencia, éstos son incapaces de adherirse al tracto intestinal del vector (Vallejo *et al.*, 2009). Se han localizado en los tubos de Malpighi un fragmento de la α^D -globina y el ácido oleico, que inducen a la metacilogénesis en los epimastigotes de *T. cruzi* que permanecen en el recto un par de días después de que el triatominio se alimenta de sangre (Schaub *et al.*, 2011).

La ingestión de tripomastigotes estimula la respuesta inmunológica en el intestino del triatomino *R. prolixus*, pues la expresión de los genes de lisozimas, defensinas y óxido nítrico sintasa aumenta tras la ingestión de la sangre infectada; esto puede ser una reacción de defensa general contra los microorganismos. La respuesta inmune de los insectos comprende respuestas celulares (hemocitos) y humorales, como la generación de profenoloxidasa (PPO), cascadas de coagulación de la hemolinfa, especies reactivas de oxígeno (ROS), especies reactivas de nitrógeno (RNS) y péptidos antimicrobianos (AMPs) (García *et al.*, 2010; Schaub *et al.*, 2011; Díaz-Garrido, Sepúlveda-Robles, Martínez-Martínez & Espinoza, 2018). Se han descrito tres procesos de defensa en los triatominos contra los parásitos: fagocitosis, formación de nódulos y encapsulación. La respuesta inmune involucra las vías de señalización IMD, Toll y Jak-STAT (Flores-Villegas *et al.*, 2015).

Se ha reportado un fenómeno de inmunosupresión en el intestino de *T. infestans*, porque los insectos infectados con *T. cruzi* fueron atacados por hongos y bacterias que no se encuentran en insectos libres del parásito (Jiménez-Cortés *et al.*, 2020).

En un estudio sobre los efectos de la infección, por *T. cruzi*, en la microbiota intestinal de los triatominos, se aisló la microbiota bacteriana del intestino anterior y posterior de *M. pallidipennis*, identificando 17 especies de bacterias, principalmente de los géneros *Bacillus* y *Staphylococcus*. No se encontraron diferencias en el número de especies bacterianas con respecto al estado de infección de los triatominos (infectados o no-infectados); sin embargo, el índice de diversidad de Shannon-Weaver (que refleja la heterogénea que es una comunidad) fue más alto en los controles no infectados que en los insectos infectados (Jiménez-Cortés *et al.*, 2020). En el estómago de *R. prolixus* se aislaron cepas de la bacteria *Serratia marcescens* y se encontró que la bacteria produce el pigmento prodigiosina y puede desarrollar filamentos que le permiten unirse a los epimastigotes para finalmente eliminarlos (García *et al.*, 2010). También se ha establecido que el desarrollo de *T. cruzi* en *R. prolixus* es mejor en especímenes que alojan simbiontes, pero cuando la infección se ha establecido, el desarrollo de los parásitos es mejor en insectos aposimbióticos (con ausencia de simbiontes) (Vallejo *et al.*, 2009; Schaub *et al.*, 2011).

EFFECTO DE *T. cruzi* EN EL HOSPEDERO

En la enfermedad de Chagas se distingue una fase aguda y otra crónica. La fase aguda suele ser asintomática, pero si se presentan los síntomas, estos son fiebre prolongada y malestar general, si la transmisión fue vectorial, en el sitio donde la chinche picó al hospedero se presenta un chagoma, llamado signo de Romaña si se localiza en las mucosas oculares (Rassi *et al.*, 2010).

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

Los macrófagos, las células dendríticas y las células *natural killer* (NK) activan la respuesta inflamatoria, y como respuesta a la presencia del parásito aumenta la producción de citocinas como la interleucina 12 (IL-12), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón gamma (IFN- γ), además de las quimiocinas (proteínas auxiliares en la migración de los leucocitos) CCL2, CCL3, CCL4 y CXCL10 (Boscardin *et al.*, 2010).

Conforme la infección progresa, se producen anticuerpos, linfocitos T CD8+ (citotóxicos) y linfocitos T CD4+ (respuesta tipo Th1), además de altos niveles de IFN- γ . Algunos estudios con pacientes en la fase aguda señalan en esta etapa un aumento de las citocinas proinflamatorias involucradas en la resistencia a la infección por *T. cruzi*, como IFN- γ , TNF- α e IL-6. En contraste, la respuesta tipo Th2, con niveles aumentados de IL-4, se le relaciona con la susceptibilidad a la enfermedad (Cristovao-Silva *et al.*, 2021).

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

El parásito produce moléculas que le permiten evadir al sistema inmune; por ejemplo, los tripomastigotes metacíclicos invaden las células del hospedero por acción de proteínas similares a la

transialidasa (gp82), un complejo proteico similar a la mucina (gp35/gp50) y las proteínas de superficie asociadas a la mucina (MASPs). Por otra parte, la enzima cruzipaína bloquea la activación del NF-κB, lo que conduce a una disminución en la producción de IL-12 por los macrófagos (De Castro Neto, Da Silveira & Mortara, 2021). Una vez que el parásito logra ingresar a la célula, las peroxidases TcGPXI, TcGPXII, TcAPX, TcCPX y TcMPX le permiten resistir el estrés oxidante. La transialidasa, es un factor de virulencia, que limita la respuesta proinflamatoria durante la presentación de antígenos y estimula la respuesta antiinflamatoria mediante la producción de IL-10, favorece la infección y la presencia del parásito en los tejidos (Freire-de-Lima, Fonseca, Oeltmann, Mendonça-Previato & Previato, 2015). Se ha demostrado que las mucinas protegen a *T. cruzi* de la acción de los anticuerpos y evitan la activación de los linfocitos T (Boscardin *et al.*, 2010; Cristovao-Silva *et al.*, 2021).

La fase aguda dura de 4 a 16 semanas, y la parasitemia disminuye después de 90 días. Los síntomas de esta fase se resuelven de forma espontánea, y los pacientes pasarán a la fase crónica si no se les brinda tratamiento (Pérez-Molina & Molina, 2018). La fase crónica presenta dos formas: la indeterminada o asintomática y la determinada o sintomática (Carabarin-Lima *et al.*, 2013). En la forma indeterminada no se presentan signos ni síntomas de la enfermedad (Rassi *et al.*, 2010) y en la forma determinada los pacientes presentan afectaciones cardíacas o gastrointestinales (Alonso-Padilla *et al.*, 2019). La miocardiopatía chagásica crónica (CCC) es la manifestación clínica más frecuente y grave (Carabarin-Lima *et al.*, 2013).

En la fase crónica se presenta una respuesta de tipo Th1, con alta producción de IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-9 e IL-12. En contraste, existe un bajo nivel de citocinas de la respuesta Th2: IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 en pacientes con sintomatología cardíaca o digestiva. Al respecto, se ha propuesto emplear las concentraciones de algunas citocinas, entre ellas TGF-β, IL-1β y TNF-α, como biomarcadores de fibrosis en el miocardio. La expresión de IL-6 también es mayor en pacientes con la forma cardíaca de la enfermedad a diferencia de los pacientes con la forma indeterminada que producen IL-10. La respuesta inmune tipo 1, además de ser importante en la fase aguda, resulta crucial en el desarrollo de la fase cardíaca de la enfermedad (Salazar-Schettino *et al.*, 2016). Se considera que IL-1β es un mediador de la hipertrofia del miocardio; su expresión contribuye al desarrollo y la progresión de fallas en el corazón (Boscardin *et al.*, 2010).

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

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

En los casos crónicos digestivos (megaesófago y megacolon) se ha reportado destrucción de los ganglios autonómicos; las manifestaciones pueden variar desde desórdenes en la motilidad hasta acalasias. Los pacientes con megaesófago muestran un mayor riesgo de cáncer en este órgano; en el megacolon se presenta constipación, que conduce a un fecalomá, vólvulo e isquemia; el sigmoide y el recto se encuentran dilatados en casi todos los casos de megacolon (Pérez-Molina & Molina, 2018).

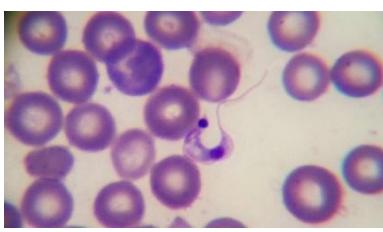
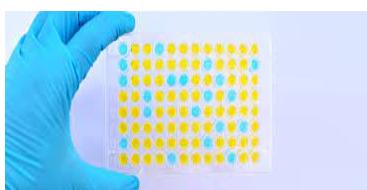
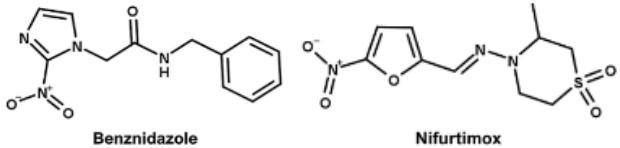
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Durante la fase aguda, la parasitemia es alta, y por eso el diagnóstico se establece mediante la detección microscópica de los triatomastigotes en la sangre (Rassi *et al.*, 2010; Zingales, 2018) (Tabla III); esto se realiza con métodos parasitológicos directos como el de la gota fresca (se examina en el microscopio una gota de sangre del paciente), gota gruesa (se aplican movimientos circulares sobre la gota utilizando la esquina de otro portaobjetos para desfibrinarla) o frotis (se extiende la gota a lo largo del portaobjetos, y se tiñe con el método de Giemsa). También se utilizan técnicas de concentración sanguínea, como el microhematocrito o las pruebas de Strout (Mandal, 2014; Salazar-Schettino *et al.*, 2016). Asimismo, pueden emplearse métodos parasitológicos indirectos, como el hemocultivo y el xenodiagnóstico (uso de vectores mantenidos en el laboratorio bajo condiciones controladas de temperatura y humedad [28 °C y 60% HR], libres de infección parasitaria, que se depositan en un frasco cubierto con una gasa y se les permite alimentarse del paciente con sospecha de la enfermedad durante 20 minutos) (Zingales, 2018).

En la fase crónica, la parasitemia es baja e intermitente y las pruebas usadas para la fase aguda no son de utilidad (Tabla III). En cambio, el diagnóstico se confirma con la respuesta inmune del huésped ante el parásito mediante la detección de los anticuerpos IgG anti-*T. cruzi* en pruebas serológicas como la inmunofluorescencia indirecta (IFI), la hemaglutinación indirecta (HAI) y el ensayo por inmunoadsorción ligado a las enzimas (ELISA). De acuerdo con la OMS, se requieren dos ensayos serológicos diferentes positivos para confirmar un diagnóstico de infección por *T. cruzi* (Rassi *et al.*, 2010; Salazar-Schettino *et al.*, 2016).

La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) es una prueba molecular que se basa en la amplificación de las secuencias del DNA de *T. cruzi* (Mandal, 2014). Su sensibilidad para

Tabla III. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. Imágenes: Cortesía Dra. Margarita Cabrera-Bravo y Dra. A. Laura Flores-Villegas.

Fases de la enfermedad	Aguda (hasta 16 semanas)	Crónica (hasta 20 años)
Parasitemia y niveles de anticuerpos anti- <i>T. cruzi</i> .	Parasitemia elevada	Disminuye la parasitemia y hay niveles estables de IgG anti- <i>T. cruzi</i> .
Manifestaciones clínicas.	Sistémicas inespecíficas: fiebre, mialgias, artralgias y hepati- o esplenomegalia, signo de Romaña o chagoma de inoculación.	Asintomáticos (indeterminada): Progresión silenciosa Sintomática: Alteraciones en la contractibilidad y conductibilidad del corazón, insuficiencia cardiaca progresiva y cardiomegalia. Alteraciones en el aparato digestivo, odinofagia, regurgitación y estreñimiento progresivo. Otras: Megas de vísceras huecas. 
Diagnóstico.	Pruebas parasitológicas: examen directo, gota gruesa, frotis sanguíneo, Strout, microhematocrito, hemocultivo y xenodiagnóstico. 	Pruebas serológicas: ELISA, IFI, Western blot y pruebas rápidas (tamizaje). Pruebas moleculares: PCR cualitativo y cuantitativo. Asintomática: ECG. Sintomática: ECG, ECO, radiografías de tórax, esófago y colon. 
Tratamiento	Benznidazol y Nifurtimox de (30 a 60 días) 	Farmacológico y medidas de soporte en caso de complicaciones cardiovasculares, gastrointestinales u otras.

el diagnóstico de la enfermedad es menor, debido a las variaciones en la carga parasitaria (Salazar-Schettino *et al.*, 2016); sin embargo, esta prueba puede ser útil para confirmar el diagnóstico cuando la serología no sea concluyente, y para monitorear el tratamiento (Rassi *et al.*, 2010). Por otra parte, la PCR tiene bajo costo, por lo que se emplea con frecuencia en la investigación y el seguimiento de la enfermedad (Bern, 2015).

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas en recién nacidos es crucial, porque tienen un 100% de probabilidad de curación. Para el diagnóstico deben cumplirse los siguientes criterios: (1) ser hijo de madre seropositiva a *T. cruzi*; (2) PCR positiva o detección del parásito en la sangre durante el nacimiento o en los primeros meses de seguimiento, y (3) detección de anticuerpos anti-*T. cruzi* (IgG) a partir de los nueve meses de edad; en este tiempo, los anticuerpos maternos ya habrán desaparecido (Álvarez-Hernández *et al.*, 2018).

Además de las pruebas específicas para cada fase de la enfermedad, en todos los casos debe realizarse un electrocardiograma (ECG), una telerradiografía de tórax en proyección posteroanterior (PA) y un ecocardiograma transtorácico (ECO) en el marco de la evaluación clínica (Salazar-Schettino *et al.*, 2016; Lidani *et al.*, 2019).

Actualmente, la totalidad de la sangre y sus componentes empleados para transfusión en México deben tamizarse, conforme a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana (NOM-253-SSA-1-2012) “Para la disposición de la sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos”. Esto mejora la seguridad en las unidades de captación sanguínea, por lo que la incidencia de la sangre con *T. cruzi* (0.32%) ha disminuido en el país durante los últimos cinco años (Salazar-Schettino, Bucio-Torres, Cabrera-Bravo & Rojo-Medina, 2020).

Para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, el benznidazol (que actúa dañando el DNA mitocondrial del parásito) y el Nifurtimox (que induce al estrés oxidante, inhibiendo el crecimiento de los parásitos) son los únicos fármacos con eficacia probada (Rassi *et al.*, 2010). Sin embargo, su eficacia se reduce durante la etapa crónica de la enfermedad (Alonso-Padilla *et al.*, 2019). Idealmente, el tratamiento debe administrarse por 60 días, pero en algunos casos se producen reacciones adversas, que provocan intolerancia en algunos pacientes, y el tratamiento debe acortarse a 30 días (Salazar-Schettino *et al.*, 2016; Alonso-Padilla *et al.*, 2019). Estos medicamentos no están disponibles en el comercio como ya se mencionó; su distribución es controlada por la Secretaría de Salud (Salazar-Schettino *et al.*, 2016); en los Estados Unidos, su venta no está autorizada por la Administración de Alimentos y Medicamentos, pero pueden obtenerse en los CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades) (Bern, 2015).

CONCLUSIONES

El número de casos de la enfermedad de Chagas se ha incrementado en diferentes regiones del mundo, y ya no es una enfermedad exclusiva de regiones tropicales o de Latinoamérica. La incidencia ha aumentado porque el parásito tiene la capacidad de transmitirse de forma diferente, aunque la vía principal es el vector triatomino, conocido comúnmente como “chinche besucona”.

La relación triatomino-*T. cruzi* ha ganado interés en época reciente, en un intento para comprender cómo interactúa el parásito con el insecto y conocer más sobre su ciclo de vida, puesto que la morfología y la diferenciación del parásito están estrechamente relacionadas con los componentes de cada segmento del intestino del triatomino. Asimismo, el estudio de estos componentes podría servir para diseñar estrategias de control vectorial. En contraste, la respuesta inmune del hospedero ante *T. cruzi* se ha estudiado con más detalle, y hay consenso en el papel de la respuesta inmune innata y de varias citocinas como mecanismos de defensa primordiales para eliminar al parásito en la fase aguda, o bien para permitir su evolución hacia la fase crónica. Se ha propuesto emplear algunas de estas citocinas como biomarcadores en la etapa de daño cardiaco.

La diversidad genética de *T. cruzi* queda de manifiesto con la existencia de cepas o aislados con diferencias notorias en cuanto a su virulencia. Al respecto, es indispensable conocer la caracterización biológica de los aislados para definir su grado de virulencia. Esta virulencia, como se mostró anteriormente, puede estar asociada con la especie del vector existente en cada región. Por ello, conocer la distribución y la biología de los vectores en distintas regiones del mundo es de importancia crucial para diseñar programas de control del insecto. Sólo en México se han identificado 32 especies de triatominos involucrados en la transmisión de *T. cruzi*.

Los métodos de diagnóstico deben seleccionarse en función de la fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente; es crucial una elección correcta para la certeza de los resultados. Debido a la presencia de parásitos circulantes en la fase aguda, los métodos de diagnóstico parasitológicos presentan una mayor sensibilidad. En la fase crónica de la enfermedad, sea asintomática o sintomática, hay una mayor cantidad de anticuerpos anti-*T. cruzi* circulando, por lo que deben emplearse métodos de diagnóstico serológicos o moleculares; el diagnóstico confirmatorio requiere de dos pruebas serológicas positivas.

Se le ofrece tratamiento a la población infectada con *T. cruzi* en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando existen lesiones irreversibles, por lo que la detección de casos y la identificación de la transmisión activa permitirá brindar un tratamiento oportuno.

Por lo anterior, es vital conocer aspectos todavía desconocidos de la biología de *T. cruzi* y su impacto en la dinámica de la transmisión del parásito, para diseñar estrategias de prevención en la población expuesta.

AGRADECIMIENTOS

Financiamiento parcial de la Facultad de Medicina, UNAM, FM/DI/01/2020 Y UNAM/DGAPA/ PAPIIT/IN221121. Al Programa de Estancias Estudiantiles de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo de la Facultad de Química, UNAM.

REFERENCIAS

- Aguilar-Díaz, J. H. (2004). Caracterización biológica e inmunoenzimática de cuatro aislados de *Trypanosoma cruzi*. Tesis de Biología. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Ciencias, México. pp. 53.
- Alonso-Padilla, J., Cortés-Serra, N., Pinazo, M. J., Bottazzi, M. E., Abril, M., Barreira, F., Sosa-Estani, S., Hotez, P. J. & Gascón, J. (2019). Strategies to enhance access to diagnosis and treatment for Chagas disease patients in Latin America. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, **17**(3), 145-157. DOI: 10.1080/14787210.2019.1577731
- Álvarez-Hernández, D. A., Franyuti-Kelly, G. A., Díaz-López-Silva, R., González-Chávez, A. M., González-Hermosillo-Cornejo, D. & Vázquez-López, R. (2018). Chagas disease: Current perspectives on a forgotten disease. *Revista Médica del Hospital General de México*, **81**(3), 154-164. DOI: 10.1016/j.hgmx.2016.09.010
- Aparicio-Burgos, J. E., Romero-Cortés, T., López-Ramírez, V., Reyes-Ríos, R. & Campos-Hernández, E. (2021). Evidencia molecular de la infección por *Trypanosoma cruzi* TcI en *Meccus pallidipennis* capturados en el municipio de Tepecuacuilco, Guerrero. *Salud Pública de México*, **63**(3), 332-334. DOI: 10.21149/12053
- Barrera-Pérez, M., Rodríguez-Félix, M. E., Guzmán-Marín, E., Zavala-Velázquez, J. & Dumonteil, E. (2001). Biological behaviour of three strains of *Trypanosoma cruzi* from Yucatan, Mexico. *Revista Biomédica*, **12**(4), 224-230.
- Bern, C. (2015). Chagas' Disease. *The New England Journal of Medicine*, **373**(5), 456-466. DOI: 10.1056/NEJMra1410150
- Boscardin, S. B., Torrecilhas, A. C., Manarin, R., Revelli, S., Rey, E. G., Tonelli, R. R. & Silber, A. M. (2010). Chaga's disease an update on immune mechanisms and therapeutic strategies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **14**(6B), 1373-84. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01007.x
- Carabarin-Lima, A., González-Vázquez, M. C., Rodríguez-Morales, O., Baylón-Pacheco, L., Rosales-Encina, J. L., Reyes-López, P. A. & Arce-Fonseca, M. (2013). Chagas disease (American trypanosomiasis) in Mexico: an update. *Acta Tropica*, **127**(2), 126-135. DOI: 10.1016/j.actatropica.2013.04.007
- Cordero-Montoya, G., Flores-Villegas, A. L., Salazar-Schettino, P. M., Vences-Blanco, M. O., Rocha-Ortega, M., Gutiérrez-Cabrera, A. E., Rojas-Ortega, E. & Córdoba-Aguilar, A. (2019). The cost of being a killer's accomplice: *Trypanosoma cruzi* impairs the fitness of kissing bugs. *Parasitology Research*, **118**(9), 2523-2529. DOI: 10.1007/s00436-019-06413-8
- Coura, J. R. & Dias, J. C. (2009). Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, **104**(1), 31-40. DOI: 10.1590/s0074-02762009000900006
- Cristovao-Silva, A. C., Brelaz-de-Castro, M. C. A., Hernandes, M. Z. & Pereira, V. R. A. (2021). Chagas disease: Immunology of the disease at a glance. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **62**, 15-22. DOI: 10.1016/j.cytofr.2021.10.001
- Cura, C. & Schijman, A. (2013). Relación entre los genotipos de *T. cruzi* y la presentación clínica de la Enfermedad de Chagas. *Revista Española de Salud Pública*, **87**(1), 9-16.
- De Castro Neto, A. L., Da Silveira, J. F. & Mortara, R. A. (2021). Comparative Analysis of Virulence Mechanisms of Trypanosomatids Pathogenic to Humans. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, 669079. DOI: 10.3389/fcimb.2021.669079
- De Fuentes-Vicente, J. A. & Gutiérrez-Cabrera, A. E. (2020). Kissing Bugs (Triatominae). *Reference Module in Biomedical Sciences*, Elsevier. DOI: 10.1016/B978-0-12-818731-9.00010-0
- De Fuentes-Vicente, J. A., Vidal-López, D. G., Flores-Villegas, A. L., Moreno-Rodríguez, A., De Alba-Alvarado, M. C., Salazar-Schettino, P. M., Rodríguez-López, M. H. & Gutiérrez-Cabrera, A. E. (2019). *Trypanosoma cruzi*: A review of biological and methodological factors in Mexican strains. *Acta Tropica*, **195**, 51-57. DOI: 10.1016/j.actatropica.2019.04.024
- De Souza, W., Carvalho T. U. & Barrias E. S. (2017). Ultrastructure of *Trypanosoma cruzi* and its interaction with host cells. En Telleria J. & Tibayrenc, M. (Eds.). *American Trypanosomiasis Chagas disease*. (pp. 401-421) Amsterdam, Netherlands: Elsevier.
- Díaz-Albiter, H. M., Ferreira, T. N., Costa, S. G., Rivas, G. B., Gumiel, M., Cavalcante, D. R., Pavan, M. C., Gonzalez, M. S., De Mello, C. B., Dillon, V. M., Bruno, R. V., Garcia, E. S., Lima, M. M., De Castro, D. P., Dillon, R. J., Azambuja, P. & Genta, F. A. (2016). Everybody loves sugar: first report of plant feeding in triatomines. *Parasites & Vectors*, **9**, 114. DOI: 10.1186/s13071-016-1401-0
- Díaz-Garrido, P., Sepúlveda-Robles, O., Martínez-Martínez, I. & Espinoza, B. (2018). Variability of defensin genes from a Mexican endemic Triatominae: *Triatoma (Meccus) pallidipennis* (Hemiptera: Reduviidae). *Bioscience Reports*, **38**(5). DOI: 10.1042/BSR20180988
- Dujardin, J. P., Schofield, C. & Panzera, F. (2002). *Los Vectores de la Enfermedad de Chagas*. Bruselas: Académie Royale des Sciences d'Outre-Mer.
- Espinoza, B., Rico, T., Sosa, S., Oaxaca, E., Vizcaino-Castillo, A., Caballero, M. L. & Martínez, I. (2010). Mexican

- Trypanosoma cruzi* TCI strains with different degrees of virulence induce diverse humoral and cellular immune responses in a murine experimental infection model. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, **1**, 890672. DOI: 10.1155/2010/890672.
- Espinosa, B., Solorzano-Domínguez, N., Vizcaino-Castillo, A., Martínez, I., Elias-López, A. L., & Rodríguez-Martínez, J. A. (2011). Gastrointestinal infection with mexican TCI *Trypanosoma cruzi* strains: different degrees of colonization and diverse immune responses. *International Journal of Biological Sciences*, **7**(9), 1357-1370. DOI: 10.7150/ijbs.7.1357
- Flores-Villegas, A. L., Salazar-Schettino, P. M., Córdoba-Aguilar, A., Gutiérrez-Cabrera, A. E., Rojas-Wastavino, G., Bucio-Torres, M. I. & Cabrera-Bravo, M. (2015). Immune defence mechanisms of triatomines against bacteria, viruses, fungi and parasites. *Bulletin of Entomological Research*, **105**(5), 523-532. DOI: 10.1017/S0007485315000504
- Freire-de-Lima, L., Fonseca, L. M., Oeltmann, T., Mendonça-Previato, L & Previato, J. O. (2015). The trans-sialidase, the major *Trypanosoma cruzi* virulence factor: Three decades of studies. *Glycobiology*, **25**(11), 1142-1149. DOI: 10.1093/glycob/cwv057
- Garcia, E. S., Genta, F. A., Azambuja, P. & Schaub, G. A. (2010). Interactions between intestinal compounds of triatomines and *Trypanosoma cruzi*. *Trends in Parasitology*, **26**(10), 499-505. DOI: 10.1016/j.pt.2010.07.003
- Gómez-Hernández, C., Rezende-Oliveira, K., Nogueira-Nascentes, G. A., Rocha-Batista, L., Borges-Kappel, H., Martínez-Ibarra, J. A., Trujillo-Contreras, F., Lages-Silva, E. & Ramirez, L. E. (2011) Molecular characterization of *Trypanosoma cruzi* Mexican strains and their behavior in the mouse experimental model. *Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **44**(6), 684-690. DOI: 10.1590/S0037-86822011005000058
- Goubiére, S., Dorn, P., Tripet, F., & Dumonteil, E. (2012). Genetics and evolution of triatomines: from phylogeny to vector control. *Heredity*, **108**(3), 190-202. DOI: 10.1038/hdy.2011.71
- Guzmán-Marín, E., Jiménez-Coello, M., Puerto-Solis, M., Ortega-Pacheco, A. & Acosta-Viana, K. Y. (2012). Influence of *Triatoma dimidiata* in Modulating the Virulence of *Trypanosoma cruzi* Mexican Strains. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, **2012**, 1-7. DOI: 10.1155/2012/328091
- Guzmán-Marín, E., Zavala-Castro, J. E., Acosta-Viana, K. Y. & Rosado-Barrera, M. E. (1999). Importancia de la caracterización de cepas de *Trypanosoma cruzi*. *Revista biomédica*, **10**(3), 177-184. DOI: 10.32776/revbiomed.v10i3.202
- Herreros-Cabello, A., Callejas-Hernández, F., Girones, N. & Fresno, M. (2020). *Trypanosoma cruzi* Genome: Organization, Multi-Genes Families, Transcription, and Biological Implications. *Genes*, **11**(10), 1196. DOI: 10.3390/genes11101196
- Jiménez-Cortés, J. G., García-Contreras, R., Bucio-Torres, M. I., Cabrera-Bravo, M., López-Jácome, L., Franco-Cendejas, R., Vences-Blanco, M. O. & Salazar-Schettino, P. M. (2020). Bacteria cultured from the gut of *Meccus pallidipennis* (Hemiptera: Reduviidae), a triatomine species endemic to Mexico. *Medical and Veterinary Entomology*, **35**(3), 478-483. DOI: 10.1111/mve.12496
- Jurberg, J. & Galvão, C. (2006). Biology, ecology, and systematics of Triatominae (Heteroptera, Reduviidae), vectors of Chagas disease, and implications for human health. En Rabitsch, W. (Ed.), *Hug the bug, for love of true bugs*. (pp. 1095-1116) Austria: Biologiezentrum.
- Kollien, A. H. & Schaub, G. A. (2000). The development of *Trypanosoma cruzi* in Triatominae. *Parasitology Today*, **16**(9), 381-387. DOI: 10.1016/S0169-4758(00)01724-5
- Lidani, K. C. F., Andrade, F. A., Bavia, L., Damasceno, F. S., Beltrame, M. H., Messias-Reason, I. J. & Sandri, T. L. (2019). Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. *Frontiers in Public Health*, **7**, 1-13. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00166
- Mandal, S. (2014). Epidemiological Aspects of Chagas Disease - a Review. *Journal of Infectious Diseases & Preventive Medicine*, **2**(2), 1-7. DOI: 10.4172/2329-8731.1000117
- Martins, A., Gomes, A., Gomes de Mendonça, E., Lopes Rangel Fietto, J., Santana, L., De Almeida Oliveira, M., Geller, M., De Freitas Santos, R., Roger Vitorino, R. & Siqueira-Batista, R. (2012). Biology of *Trypanosoma cruzi*: An update. *Infectio*, **16**(1), 45-58. DOI: 10.1016/S0123-9392(12)70057-7
- Mendoza-Rodríguez, M. (2015). Caracterización biológica y bioquímica de cuatro aislados de *Trypanosoma cruzi*. Tesis de Químico Biólogo Parasitólogo. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, México. pp. 56
- Medina-Buelvas, D. M., Rodríguez-Sosa, M. & Vega L. (2021). Characterisation of Macrophage polarisation in Mice infected with Ninoa strain of *Trypanosoma cruzi*. *Pathogens*, **10**(11), 1444. DOI: 10.3390/pathogens10111444
- Messenger, L. A., Miles, M. A. & Bern, C. (2015). Between a bug and a hard place: *Trypanosoma cruzi* genetic diversity and the clinical outcomes of Chagas disease. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, **13**(8), 995-1029. DOI: 10.1586/14787210.2015.1056158
- Monteón, V., Godínez, S., Cruz-Zetina, G., Balmes, J., López, R. & Hernández, O. (2009). Caracterización biológica de aislados mexicanos de *Trypanosoma cruzi*: metacerclogénesis, parasitemia y resistencia contra benznidazol. *Revista Biomédica*, **20**(3), 206-214. DOI: 10.32776/revbiomed.v20i3.137
- Moreno, C. J. G., de Freitas Oliveira, J. W., Branco, J. C., Araújo, L., Queiroz, A. M., Donato, S. T., Júnior, N. J. d. S., Rodrigues, E. T. d. S. & Silva, M. S. (2019). Cell Culture and Maintenance of the Evolutionary Forms of

- Trypanosoma cruzi* for Studies of Parasitic Biology. En De Souza, W. (Ed.), *Biology of Trypanosoma cruzi*. (pp. 1-6) IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.84733
- Onyekwelu, K. (2019). Life Cycle of *Trypanosoma cruzi* in the Invertebrate and the Vertebrate Hosts. En De Souza, W. (Ed.), *Biology of Trypanosoma cruzi*. (pp. 1-19) IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.84639
- Pech-Canul, Á. C., Monteón, V. & Solís-Oviedo, R. L. (2017) A Brief View of the Surface Membrane Proteins from *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Parasitology Research*, **2017(3751403)**, 1-13. DOI: 10.1155/2017/3751403
- Pérez-Molina, J. A. & Molina, I. (2018). Chagas disease. *Lancet*, **391**, 82-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31612-4
- Ramírez-González, M. G., Flores-Villegas, A. L., Salazar-Schettino, P. M., Gutiérrez-Cabrera, A. E., Rojas-Ortega, E. & Córdoba-Aguilar, A. (2019). Zombie bugs? Manipulation of kissing bug behavior by the parasite *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica*, **200**, 1-8. DOI: 10.1016/j.actatropica.2019.105177
- Ramos-Ligonio, A., Torres-Montero, J., López-Monteón, A. & Dumonteil, E. (2012). Extensive diversity of *Trypanosoma cruzi* discrete typing units circulating in *Triatomadimidiata* from central Veracruz, Mexico. *Infection, Genetics and Evolution*, **12(7)**, 1341–1343. DOI: 10.1016/j.meegid.2012.04.024
- Ramsey, J. M., Peterson, A. T., Carmona-Castro, O., Moon-Llanes, D. A., Nakazawa, Y., Butrick, M., Tun-Ku, E., la cruz-Félix, K. D. & Ibarra-Cerdeña, C. N. (2015). Atlas of Mexican Triatominae (Reduviidae: Hemiptera) and vector transmission of Chagas disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, **110(3)**, 339-352. DOI: 10.1590/0074-02760140404
- Rassi, A. Jr., Rassi, A. & Marin-Neto, J. A. (2010). Chagas disease. *Lancet*, **375(9723)**, 1388–1402. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60061-X
- Salazar-Schettino, P. M., Tay, J., Navarrete, F. & Ramos, S. (1975). Comportamiento en el ratón de una cepa mexicana de *Trypanosoma cruzi* de peculiar virulencia. *Revista de Investigación de Salud Pública (México)*, **35**, 37-45.
- Salazar-Schettino, P. M., Jiménez, M., Tay, J. & Cárdenas-Ramírez, L. (1978). Estudio comparativo de la patogenicidad de cuatro cepas de *T. cruzi* en el ratón blanco. *Revista Latinoamericana de Microbiología*, **20**, 51-57.
- Salazar-Schettino, P. M., Haro, I., Tay, J., Bucio, M. I. & Robert, L. (1987). Estudio de la virulencia de cepas de *Trypanosoma cruzi* en el ratón blanco. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, **34(2)**, 105-109.
- Salazar-Schettino, P. M., Bucio-Torres, M. I., Cabrera-Bravo, M., De Alba-Alvarado, M., Castillo-Saldaña, D., Zenteno-Galindo, E., Rojo-Medina, J., Fernández-Santos, N. & Perera-Salazar, M. G. (2016). Enfermedad de Chagas en México. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, **59(3)**, 6-16.
- Salazar-Schettino, P. M., Bucio-Torres, M. I., Cabrera-Bravo, M. & Rojo-Medina, J. (2020). Enfermedad de Chagas-patogénesis. *La Medicina es Así*, **1(1)**, 3-15.
- Schaub, G., Meiser, C. & Balczun, C. (2011). Interactions of *Trypanosoma cruzi* and Triatomines. En Mehlhorn, H. (ed.), *Progress in Parasitology* (pp. 155-178). Alemania: Springer. DOI: 10.1007/978-3-642-21396-0_9
- Schofield, C. (1979). The behaviour of Triatominae (Hemiptera: Reduviidae): a review. *Bulletin of Entomological Research*, **69(3)**, 363-379. DOI: 10.1017/S0007485300018897
- Soriano, E., Salgado-Miranda, C., Suárez-Guemes, F. & Trigo-Tavera, F. (2006). Patogenia microbiana: Conceptos básicos en la interacción hospedero-microorganismo. *Revista Veterinaria México*, **37(4)**, 457-465.
- Steverding, D. (2014). The history of Chagas disease. *Parasites & Vectors*, **7**, 1-18. DOI: 10.1186/1756-3305-7-317
- Suárez, N., Cabrera, R., Cartagena, L. & Ayaqui, R. (2009). Características biológicas de una cepa de *Trypanosoma cruzi* en un modelo murino y análisis de supervivencia. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, **26(2)**, 187-192.
- Tay, J., Gutiérrez-Quiroz, M., Salazar-Schettino, P. M., Castillo, M. & Ortega-G., M. (1973). Estudios sobre seis cepas mexicanas de *Trypanosoma cruzi*. *Revista de investigación de salud pública (México)*, **33**, 67-76.
- Vallejo, G. A., Guhl, F. & Schaub, G. A. (2009). Triatominae—*Trypanosoma cruzi/T. rangeli*: Vector-parasite interactions. *Acta Tropica*, **110(2-3)**, 137-147. DOI: 10.1016/j.actatropica.2008.10.001
- Zingales, B., Andrade, S. G., Briones, M. R. S., Campbell, D. A., Chiari, E., Fernandes, O., Guhl, F., Lages-Silva, E., Macedo, A., Machado, C. R., Miles, M. A., Romanha, A. J., Sturm, N. R., Tibayrenc, M. & Schijman, A. G. (2009). A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, **104(7)**, 1051-1054. DOI: 10.1590/s0074-02762009000700021
- Zingales, B., Miles, M. A., Campbell, D. A., Tibayrenc, M., Macedo, A. M., Teixeira, M. M., Schijman, A. G., Llewellyn, M. S., Lages-Silva, E., Machado, C. R., Andrade, S. G. & Sturm, N. R. (2012). The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infection, Genetics and Evolution*, **12(2)**, 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