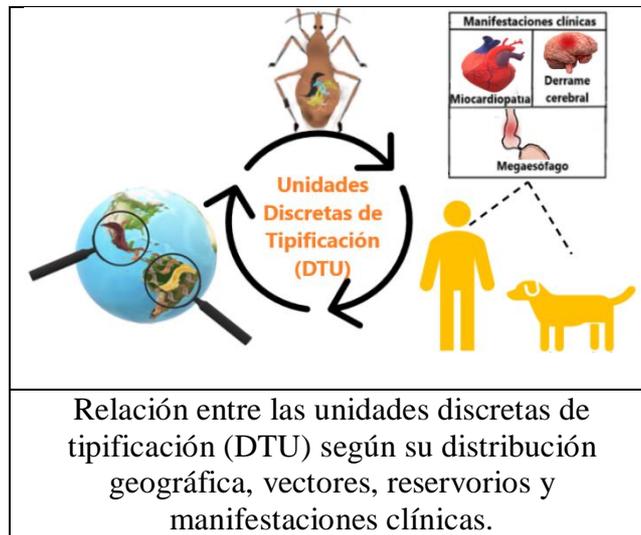


Relación entre Unidades Discretas de Tipificación de *Trypanosoma cruzi* y la enfermedad de Chagas

Relationship between discreet typing units of *Trypanosoma cruzi* and Chagas disease



ANYI LORENA RODRÍGUEZ ACOSTA

Programa de Bioquímica. Facultad de Ciencias

Universidad Antonio Nariño

Dirigido por:

MSc Yuly Elie Bernal Rosas

Dr. Orlando Alfredo Torres García

Resumen

El protozooario *Trypanosoma cruzi* es el agente causal de la enfermedad de Chagas y se considera uno de los mayores problemas de salud en Sudamérica. Estudios moleculares han demostrado que este parásito presenta una amplia diversidad genética, clasificándose en seis unidades discretas de tipificación (Tc I – VI) y una más, relacionada con murciélagos (T Bat). Este parásito presenta una alta diversidad clínica y genética, pero su inmunopatogénesis aún es bastante desconocida. La patogenicidad de algunas cepas difiere en su mecanismo de infección y propagación según el hospedero, lo que dificulta la predicción de los resultados de la enfermedad.

A partir de ello se realizó una búsqueda bibliográfica de evidencia publicada en diversas fuentes de información, durante el periodo 2015 a 2021, con el fin de obtener los datos más actualizados sobre los avances investigativos relacionados con la variabilidad genética del parásito relacionado a su distribución geográfica, vectores, reservorios y finalmente a las manifestaciones clínicas que presentan las personas infectadas. Los hallazgos de esta revisión bibliográfica permitieron concluir que la gran plasticidad, la virulencia del parásito y la respuesta inmune de los hospederos son determinantes que influyen en la distribución de las diferentes unidades discretas de tipificación y la presentación de los cuadros clínicos.

Palabras claves: Enfermedad de Chagas, triatomino, *Trypanosoma cruzi*, y unidades discretas de tipificación (UDTs).

Abstract

The protozoan *Trypanosoma cruzi* is the causative agent of Chagas disease and is considered one of the major health problems in South America. Molecular studies exhibit this parasite has a wide genetic diversity, being classified into six discrete typing units (Tc I - VI) and other related to bats (T Bat). This parasite has a high clinical and genetic diversity; but its immunopathogenesis is still quite unknown. It should be noted that the pathogenicity of some

strains differs in their mechanism of infection and spread according to the host, which makes it difficult to predict the results of the disease.

Therefore, a bibliographic search was carried for evidence published in various information sources was carried out, during the period 2015 to 2021, in order to obtain the most up-to-date data on research advances related to the genetic variability of the parasite associated with its geographical distribution, vectors, reservoirs and finally the clinical manifestations in people. The findings of this bibliographic review allowed us to conclude that the great plasticity, virulence of the parasite and the immune response of the hosts are determinants that influence the distribution of the different discrete typing units and the presentation of clinical pictures.

Keywords:

Chagas disease, triatomines, *Trypanosoma cruzi*, and discrete typing unit (DTU).

Introducción

La enfermedad de Chagas también denominada tripanosomiasis americana, es una afección del continente americano, la cual se describió por primera vez en 1909 por el médico Carlos Chagas (Chagas, 1909; Garzón, 2018; Pérez & Molina, 2018). Esta enfermedad se le considera endémica en 21 países, y se calcula que a nivel mundial más de seis millones de individuos están infectados, especialmente en América Latina, donde se le considerada una infección parasitaria de gran importancia. Sin embargo, debido a las migraciones internacionales hace que la enfermedad sea cada vez más frecuente en países no endémicos (OMS, 2021; OPS, 2021; Peña, 2019). Esta enfermedad se ha asociado con la pobreza y la marginación en las áreas rurales debido a que estas poblaciones se encuentran más expuesta al interactuar el mismo entorno con el insecto vector, aunque también se ha detallado una expansión de la enfermedad en áreas suburbanas y urbanas más ricas en muchos países (Peña, 2019).

La transmisión de Chagas se puede generar de forma vectorial o no vectorial, la primera se da por medio del insecto vector llamado triatomino mediante tripomastigotes que provienen de sus heces y penetran a su nuevos hospederos, como son los humanos o animales que pueden actuar como reservorios, tales como zarigüeyas, armadillos, murciélagos, mapaches, ardillas, perros, gatos, ratones entre otros (Uribarren, 2018); y de forma no vectorial se da a partir de transfusión de hemocomponentes, el trasplante de órganos y, transmisión vertical (madre a hijo), infección por ingestión oral y accidentes de laboratorio (Flórez & Caicedo, 2017; Palmezano *et al.*, 2015).

Con respecto a las manifestaciones clínicas, la enfermedad de Chagas es variable exhibiendo limitaciones para su diagnóstico y tratamiento etiológico. Esta presenta tres etapas: la primera, se le denomina fase aguda, la cual generalmente es asintomática, los pocos pacientes que presentan sintomatología pueden exhibir una reacción local que dependerá del sitio de entrada del parásito, seguida de esta fase, puede pasar una etapa crónica asintomática indeterminada

que se distingue por ser clínicamente asintomática. Tras varios años de infección asintomática, la enfermedad puede evolucionar a una etapa crónica, destacándose por la presencia de cuadros clínicos graves con lesiones irreversibles asociados a daños en el corazón, sistema digestivo y nervioso (Meza Acosta & Cerecetto Meyer, 2019; Stewart *et al.*, 2019).

Actualmente, la vacuna contra el Chagas no existe, y su avance se ha visto limitado debido a que principalmente la mayoría de los estudios se han centrado en evaluar la eficacia de la vacuna a corto plazo (fase aguda), también se ha dificultado su desarrollo dado a la diversidad de parásitos y a la falta de voluntad política e inversión necesarias para llevar una vacuna al desarrollo clínico (Dumonteil, 2021). Los medicamentos de uso para el control de la enfermedad son el benznidazol y/o nifurtimox, fármacos que producen múltiples consecuencias colaterales en el paciente y son únicamente efectivos cuando son suministrados en la etapa de infección aguda (Jaramillo Jaramillo *et al.*, 2017). A nivel de salud pública en Latinoamérica, el control integrado de plagas es el mecanismo más eficiente para la prevención de la enfermedad de Chagas, especialmente con la aplicación domiciliar de insecticidas contra el vector (Avispas, 2019).

El parásito hemoflagelado causante de la enfermedad de Chagas es el *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) (Murillo-Godínez, 2018; Palmezano *et al.*, 2015), que se destaca por tener un complejo ciclo de vida y una gran diversidad genética. Su ciclo de vida se desarrolla en el insecto vector y los huéspedes mamíferos, presentando dos estadios diferentes entre los hospederos. En el triatomino se localizan las formas epimastigotes y tripomastigotes metacíclicos, y en el caso de los mamíferos las formas amastigotes y los tripomastigotes sanguíneos (Pérez & Molina, 2018).

T. cruzi es básicamente un organismo diploide y su genoma se distribuye en pares homólogos de cromosomas, que pueden variar en número entre las cepas. Esta característica y las grandes discrepancias en el contenido de ADN entre las diferentes cepas indican la alta plasticidad del

genoma, y define su posible participación en la generación de diversidad genotípica y fenotípica, así como la adaptación entre diferentes hospederos, ambientes y sus diversas manifestaciones clínicas (Zingales, 2018). A pesar de su alta variabilidad genética, los aislamientos de *T. cruzi* se han clasificado en seis Unidades Discretas de Tipificación (DTU) denominadas Tc I, Tc II, Tc III, Tc IV, Tc V y Tc VI, más un nuevo genotipo asociado a murciélagos antropogénicos llamado Tc Bat (Zingales, 2017).

Es así como, estudios reportados revelan que puede existir asociación entre las diferentes DTUs con relación a los ciclos de transmisión, distribución geográfica, especies de vectores y reservorios que transmiten la enfermedad, y las manifestaciones clínicas del Chagas (Duque *et al.*, 2011; Hernández, Salazar, *et al.*, 2016).

Respecto a la distribución geográfica de las DTUs, se observa que el haplotipo Tc I es el más abundante y disperso en las Américas, presentándose principalmente en Centroamérica y en países del Norte de Sudamérica. Se encuentra asociado al ciclo doméstico y silvestre en Colombia, Venezuela y ciertos países de Centroamérica, y al ciclo selvático en el Amazonas (Zafra *et al.*, 2011; Zingales *et al.*, 2012) (Zafra *et al.*, 2011; Zingales *et al.*, 2012).

Respecto a los Tc II, Tc V y Tc VI se relacionan con ciclos domésticos en Sudamérica y se les consideran causantes de la enfermedad de Chagas en etapa crónica, con afectaciones cardíacas, y digestivas. Tc III y Tc IV son las DTUs más inusuales, y se han reportado en los ciclos selváticos, con bajos casos de infección en humanos (Martínez-Arriagada, 2014).

Como se comentó, la enfermedad de Chagas constituye una afección crónica de difícil detección, control y tratamiento, que plantea un importante problema de salud pública para los países y regiones que la presentan, tanto así, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la catalogó como una de las 13 enfermedades infecciosas más desatendidas en el mundo (EID) en el año 2005 (Organización Panamericana de la Salud, 2019). Además, en consecuencia, a la variabilidad genómica y plasticidad que presenta el parásito, se ha dificultado generar una

asociación clara entre el *T. cruzi* con diferentes hospederos invertebrados y mamíferos; al igual que la relación entre las DTUs del parásito con cuadros clínicos que presentan los pacientes infectados, en donde el protozoario suele diferir su mecanismo de infección debido a la virulencia patogénica que presentan las diferentes cepas y la adaptación del parásito al sistema inmunológico de sus huéspedes.

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es evaluar la relación que existe entre las DTUs de *T. cruzi* y la variada expresión clínica causada por el parásito en los individuos infectados, su distribución geográfica y la presencia en vectores y reservorios. Para esto, se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre el tema, a partir de la búsqueda de diferentes fuentes de información como artículos científicos, reportes de caso y artículos de revisión sistemática, utilizando bases de datos científicas como PubMed, Google académico, Redalyc, Mendeley, ScienceDirect, Springer link y SciELO. Se tuvieron en cuenta artículos publicados entre 2015-2021 y únicamente se utilizaron publicaciones anteriores con fin de obtener contenido importante para la revisión; la investigación de información se limitó a los idiomas español, portugués e inglés.

Estado del arte

Marco Teórico

El médico brasileño Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas (1879-1934) publicó por primera vez en abril de 1909 sobre el parásito que causa enfermedad de Chagas (denominada así en su reconocimiento). Allí describió al vector, algunos de sus reservorios, hospederos y finalmente cuadros clínicos de la enfermedad humana (Chagas, 1909).

La enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, es endémica en 21 países de América, y se calcula que a nivel mundial más de seis millones de individuos están infectados, principalmente en América Latina, donde 70 millones de personas están en riesgo de contraer la enfermedad. Se reporta una incidencia anual en la región latinoamericana de

30.000 nuevos infectados y 12.000 muertes, aproximadamente (OMS, 2021; OPS, 2021).

La enfermedad en el hombre presenta tres fases clínicas: aguda, crónica asintomática y crónica sintomática (Barja *et al.*, 2021; Mazzeti *et al.*, 2021; Rojo-medina *et al.*, 2018). La aguda dura entre dos a ocho semanas y suele ser mayormente asintomática (Stewart *et al.*, 2019), los parásitos infecciosos (tripomastigotes sanguíneos) pueden invadir los tejidos y se multiplican principalmente dentro de los macrófagos dando lugar a una elevada parasitemia e inflamación (Prata, 2001). Los síntomas que suelen presentar dependerá del ingreso del parásito, puede aparecer un nódulo inflamatorio (Chagoma) si se adquiere por picadura de insecto, o edemas indoloros bipalpebrales o unilaterales (signo de Romaña) cuando ingresa el parásito por la conjuntiva (Stewart *et al.*, 2019). Otros síntomas reportados son fiebre, malestar general, linfadenopatías, mialgias, artralgias, hepatomegalia y/o esplenomegalia (Rojo-medina *et al.*, 2018; Vega *et al.*, 2021).

La fase crónica asintomática o indeterminada, presenta un periodo entre cinco, 10 o incluso 20 años, caracterizándose por una baja parasitemia y sin presencia de patologías aparentes. Después de muchos años algunos pacientes evolucionan a una fase crónica sintomática, donde igualmente se presenta una baja parasitemia sumada a un aumento de la lesión tisular, donde se ven implicadas células nerviosas ganglionares y causar trastornos cardiacos (arritmias, insuficiencia cardiaca, aneurismas ventriculares, cardiopatía dilatada) pudiendo causar destrucción del músculo cardiaco e incluso la muerte súbita. También se puede generar afectaciones gastrointestinales como son megaesófago y megacolon; en el caso de las afectaciones neurológicas se pueden presentar cambios cognitivos, convulsiones, disfunción motora, trastorno del lenguaje y hasta derrames cerebrales (Gairaud, 2016; Murillo-Godínez, 2018; Prata, 2001).

Los tratamientos farmacológicos utilizados para combatir la infección contra el *T. cruzi* es mediante los antiprotozoarios nifurtimox y benznidazol (Murillo-Godínez, 2018; Sales *et al.*,

2017). Aunque estos dos fármacos pueden ser de 60% a 80% efectivos en la fase aguda, no logran eliminar los parásitos de tejidos en la fase crónica (Malik *et al.*, 2015), ambos muestran efectos adversos tras la administración prolongada, manifestándose alteraciones neurológicas (Malik *et al.*, 2015; Salm *et al.*, 2021) reportadas en el 70% de los casos (Murillo-Godínez, 2018; Pérez & Molina, 2018).

El ciclo de vida de *T. cruzi* se desarrolla en vectores y huéspedes mamíferos. Los insectos se infectan al ingerir sangre de mamíferos que presentan parásitos circulantes (tripomastigotes), en el vector, los tripomastigotes se diferencian en epimastigotes (forma multiplicativa) y luego en tripomastigotes metacíclicos infecciosos que, después de la infección de las células huésped de mamíferos se diferencian en amastigotes que comienzan a replicarse por fisión binaria. Después, los amastigotes se diferencian a tripomastigotes sanguíneos al desarrollar flagelos, que se liberan a partir ruptura de la célula huésped, estos viajan por el torrente sanguíneo e infecta otras células. Se completa ciclo cuando los tripomastigotes circulantes son absorbidos por los vectores en la sangre, repitiendo el ciclo (Pérez & Molina, 2018).

La vía más importante de transmisión del *T. cruzi* es a través de vectores (Padilla *et al.*, 2017), los cuales son insectos hematófagos de la subfamilia Triatominae de la familia *Reduviidae* y orden *Hemiptera* (M. Ramírez *et al.*, 2020). Existen aproximadamente 149 especies de triatominos divididos en cinco tribus: *Alberproseniini*, *Bolboderini*, *Cavernicolini*, *Rhodniini* y *Triatomini* (Justi & Galvão, 2017), siendo *Rhodniini* y *Triatomini* las especies predominantes e importantes a nivel epidemiológico (Justi *et al.*, 2016). Los hábitats naturales de los triatominos incluyen palmeras, huecos de árboles, aberturas en rocas y otros escondites para estos insectos (Waleckx *et al.*, 2015). Entre las vías no vectoriales, la transmisión se puede dar por medio de transfusión de sangre, trasplante de órganos, verticalmente de una madre infectada al feto (congénita), por ingesta oral e incidentes en laboratorio (Garzón, 2018; Meza Acosta & Cerecetto Meyer, 2019).

La enfermedad de Chagas se cataloga como una metazoosis, debido a que necesita de un huésped vertebrado e invertebrado para poder completar su ciclo de vida. Esta parasitosis está presente en más de 150 reservorios animales, diferentes al *homo sapiens* (Murillo-Godínez, 2018). Las especies selváticas reportadas con asociación sobre la transmisión de *T. cruzi* incluyen las ordenes: Cingulata (*Dasyus novencintus*), Rodentia (*Akodon* spp, *Dasyprocta* spp.), Chiroptera (*Carollia perspicillata*, *Artibeus fuliginosus*), Didelphimorphia (*Didelphis virginiana*, *Didelphis marsupiali*) primates (*Ateles* spp., *Cebus* spp). Entre los mamíferos domésticos están *Carnivora* (*Canis lupus familiaris*, *Felis silvestris catus*) y Rodentia (*Rattus rattus*, *Rattus norvegicus* y *Cavia* spp.) (Rodríguez-Monguá *et al.*, 2019).

T. cruzi es un protozooario hemoflagelado diploide (se distribuye en pares homólogos de cromosomas) perteneciente a la familia *Trypanosomatidae*, del orden de los kinetoplástidos al presentar una estructura satelital compleja y compacta denominada kinetoplasto que se ubica en su mitocondria (Garzón, 2018; Martínez-Arriagada, 2014; Murillo-Godínez, 2018; Palmezano *et al.*, 2015; Zingales, 2018).

Este parásito se caracteriza por presentar una gran diversidad genética. Inicialmente la estructura de la población de *T. cruzi* se clasificó solamente como clonal, al encontrarse que existen eventos de hibridación. Se sugiere que se produce recombinación genética en este grupo siendo responsables de la enorme heterogeneidad de este parásito. (Sturm & Campbell, 2010). Miles y colaboradores (1997) realizaron la caracterización *T. cruzi* a partir de electroforesis enzimática multilocus (MLEE), clasificándolo en cepas isoenzimáticas o zimodemas I, II y III (Miles *et al.*, 1977), pero luego a partir de 121 aislamientos de *T. cruzi*, se produjeron 43 zimodemas, lo cual hizo imposible agruparlas en grupos pequeños (Tibayrec & Ayala, 1988). Posteriormente a partir del genotipado de cepas adicionales empleando electroforesis enzimática multilocus (MLEE), la amplificación aleatoria de ADN polimórfico (RAPD), o loci genéticos, como los genes de mini exones y el ADNr 24Sα, se propuso la

clasificación dos genotipos denominados *T. cruzi* I y *T. cruzi* II (Anónimo., 1999).

Una década después, a partir del análisis de genotipado multilocus revelaron Unidades de Tipificación Discretas (DTU) distintas (Zingales et al., 2009). Las DTU se definen como “conjuntos de poblaciones que están genéticamente más relacionadas entre sí que con cualquier otra población y que son identificables por marcadores genéticos, moleculares o inmunológicos comunes” (Tibayrenc, 1998). Además, según la información filogenética de MLEE y RAPD, también se subdividieron en DTU I y DTU II. Este último subgrupo se dividió en cinco sublinajes filogenéticos IIa, IIb, IIc, IId y IIe (que ahora se les clasifica Tc IV, II, III, V y V). (Flores-Chávez *et al.*, 2007; Izeta-alberdi *et al.*, 2016). Esta nueva clasificación consideró que DTU I y IIb eran las cepas ancestrales, DTUs IId y IIe eran el producto de un mínimo de dos eventos de hibridación y DTUs IIa y IIc como híbridos ancestrales (Herrerros-Cabello *et al.*, 2020).

No obstante, en el mismo año (2009) se propuso una clasificación final en seis DTU (Tc I - VI) (Zingales et al., 2009), y se estableció que Tc I y II eran las cepas ancestrales, las Tc III-IV las que tenían al menos un evento de recombinación entre las Tc I y II (híbridos homocigotos) y las Tc IV-VI eran híbridos heterocigotos de las Tc II y III (Herrerros-Cabello *et al.*, 2020). Una nueva cepa detectada en murciélagos también se incluyó en la clasificación como Tc Bat (Marcili *et al.*, 2009).

Finalmente, a partir del análisis de la variación poblacional de *T. cruzi* a partir de la expresión de genes mitocondriales (Citocromo B (cytB) y la subunidad II del citocromo c oxidasa (COII)) y nucleares (glicosilfosfatidilinositol (Gpi)), identificaron tres clados: mtTc I (Tc I), mtTc II (Tc II) que agrupan las cepas ancestrales, y el mtTc III (Tc III, IV, V y VI) que congregaba todas las cepas híbridas. Incluyeron la Tc Bat como una cepa independiente, aunque estaba relacionada filogenéticamente con la mtTcI (Barnabé *et al.*, 2016; Machado & Ayala, 2001).

T. cruzi presenta una gran plasticidad, que le confiere la capacidad de generar una diversidad

de clonas con características diferentes, esto hace posible asociar sus DTU con ciclos de transmisión, geografía, vectores y manifestaciones clínicas (Duque *et al.*, 2011; Gutiérrez & Padilla, 2008; Hernández, Salazar, *et al.*, 2016).

El Tc I, es el haplotipo más numeroso y ampliamente distribuido en el continente americano. Basados en estudios iniciales de la región intergénica líder empalmada del gen del mini-exón (SL-IR), éste exhibe una enorme diversidad genética, sugiriendo otra subdivisión de Tc I (Tc Ia-Tc Ie) (C. Herrera *et al.*, 2009). El genotipo Ia, se asocia a infección humana y vectores domésticos, Ib con infección humana y vectores peridomiciliares, Ic se correlacionados con vectores domiciliarios y peridomésticos, y por ultimo Id, asociado con el selvático (Cura *et al.*, 2010). Posteriormente sugirió la subdivisión de Tc I sólo en dos grupos principales TcI_{Dom} (TcIa) (Zumaya-Estrada *et al.*, 2012) y TcI_{Sel} (TcId) (Cura *et al.*, 2010; T. da S. F. de Oliveira *et al.*, 2017).

Los Tc II, V y VI se han encontrado en ciclos domésticos en países del cono sur de América. Los genotipos Tc III y Tc IV son los más inusuales, y se han hallado en ciclos selváticos, con pocos reportes de infección en humanos (Martínez-Arriagada, 2014).

Revisión literaria

Relación entre la distribución geográfica y los ciclos de transmisión, con la diversidad genética del *Trypanosoma cruzi*

En América Latina, la urbanización ha inducido la migración de poblaciones rurales infectadas a las ciudades, causando que la enfermedad de Chagas se propagara a diversos territorios. Actualmente esta enfermedad, que antes solamente se limitaba a América latina, se ha encontrado en otros territorios como son los EE. UU., Canadá, países de Europa y algunos del Pacífico Occidental (Casas, 2018; Sánchez, 2021).

En relación con la distribución geográfica y las DTUs se puede observar que Tc I tiene el rango geográfico más amplio, detectándose tanto en los ciclos de transmisión salvaje, como en los domésticos y en menor proporción en el peridoméstico (Costales *et al.*, 2015; Dorn *et al.*, 2017; Jansen *et al.*, 2015). Esta DTU han sido reportada en vectores, reservorios y en humanos en países de Centroamérica (Panamá, México, Belice, Honduras, Costa Rica, Guatemala y Salvador) (Dorn *et al.*, 2017; Klotz *et al.*, 2016; Reyes *et al.*, 2017; Rodríguez & Loaiza, 2017; Saldaña *et al.*, 2018), Sudamérica (Colombia, Brasil, Ecuador, Perú Bolivia, Venezuela, y Guayana Francesa) (Abrás *et al.*, 2017; Costales *et al.*, 2015; Garzón, 2018; Giraldo *et al.*, 2020; Padilla *et al.*, 2017) y sur de EE. UU. (R. Curtis-Robles, Auckland, *et al.*, 2018; Dumonteil *et al.*, 2021; Pronovost *et al.*, 2020).

Para el caso de Tc II, que es una DTU tan antigua como Tc I, se ha encontrado con menos frecuencia, la diferencia se presenta en su limitada distribución geográfica. Es predominante en América del Sur, en las zonas del sur y centro, y algunos casos en América del Norte (Brenière *et al.*, 2016; Lisboa *et al.*, 2015; Zingales, 2017). Como lo reportan Lisboa y colaboradores (2015), los cuales a partir de un inventario de más de seis mil cepas de *T. cruzi* evidencian que esta DTU presenta mayor predominancia en los ciclos domésticos en comparación al ciclo selvático y además, a nivel de distribución geográfica, notaron que el

genotipo Tc II era extremadamente raro en América del Norte y Central (Lisboa *et al.*, 2015).

A pesar de la escasa presencia de Tc II en norte América afirmada por Lisboa, otros autores han evidenciado la presencia de este genotipo en diferentes reservorios tanto domésticos como silvestres en los EE.UU. (C. P. Herrera *et al.*, 2015).

Tanto Tc III y Tc IV, híbridos de Tc I y Tc II según el modelo de dos hibridaciones (Tomasini & Diosque, 2015; Zingales, 2018), se asocian comúnmente a ciclos selváticos en la región amazónica (Dario *et al.*, 2016). El ciclo de transmisión terrestre de Tc III se presenta en el bioma amazónico como Pantanal, Caatinga, Cerrado, Mata Atlántica y Amazonas, en Brasil. En el caso de Tc IV se divide en dos subgrupos, hecho demostrado por los autores Tomasini & Diosque, donde evidenciaron una distancia considerable entre la cepa Can III de Brasil (Tc IV S) y las cepas Tc IV de América del Norte (Tc IV N), donde 11 de los 13 loci analizados agruparon las cepas TcIV N separado de la cepa TcIV S. Ellos también señalaron a partir del análisis de *cytB* que TcIV N estaba claramente separado de las secuencias de TcIV S (Tomasini & Diosque, 2015). También se ha detectado esta DTU en vectores en México y Belice (Dorn *et al.*, 2017).

En el caso de Tc V, a pesar de ser endémica en Bolivia, Brasil y Argentina (Cura *et al.*, 2015; Hernández, Cucunubá, *et al.*, 2016; Martínez-perez *et al.*, 2016), fue identificada por primera vez en infección humana en Colombia (Hernández, Cucunubá, *et al.*, 2016). También se ha detectado esta DTU con gran prevalencia en España, especialmente por inmigrantes infectados provenientes de Bolivia (Abrás *et al.*, 2017; Andrés *et al.*, 2019; Martínez-perez *et al.*, 2016).

Hablando de Tc VI, se puede mencionar que se asocia con la enfermedad de Chagas humana en los países de Suramérica, así como se ha visto su presencia en los ciclos de transmisión local al sur de los EE. UU. (Luisiana) en animales domésticos y en primates no humanos (Dumonteil *et al.*, 2020, 2021; Pronovost *et al.*, 2020).

Por último, en un estudio realizado por Lima y compañía (2015) mediante las inferencias

filogenéticas basadas en los genes SSU rRNA (pequeña subunidad del ácido ribonucleico ribosómico), gGAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa glicosomal) y cytB, respaldaron fuertemente a Tc Bat como un linaje monofilético prevalente en Brasil, Panamá Colombia y Ecuador (Lima *et al.*, 2015).

Relación entre los Triatomíneos, reservorios y la diversidad genética del *Trypanosoma cruzi*

El parásito *T. cruzi* se caracteriza por ser un patógeno complejo, no solo por su necesaria interacción con el vector hematófago y el huésped mamífero, sino por su poder infeccioso y habilidad para soportar las defensas del hospedero. Cuenta con una gran plasticidad genómica, evidenciada por las secuencias repetidas en tándem que ocupan el 50% del genoma, los procesos de recombinación, la gran diversidad de proteínas expresadas y los eventos de expansión genética que se han reportado (Herrerros-Cabello *et al.*, 2020).

Los análisis genéticos del cariotipo, sugieren que *T. cruzi* presenta un genoma que se distribuye en pares de cromosomas homólogos, que en general difieren en tamaño, clasificándose como un organismo diploide (Zingales, 2018), sin embargo se han encontrado variaciones en el número de cromosomas y arreglos de aneuploidía entre cepas y clones de la misma cepa. Reis-cunha y col. (2015) evaluaron en tres DTU (Tc I, II y III) la variación del número de copias de genes, a partir del análisis de cobertura de profundidad de lectura (por sus siglas en inglés RDC) de los 41 cromosomas del clon CL Brener (Tc VI). A partir de ello identificaron que de Tc I tuvo el menor número de expansiones cromosómicas, exhibiendo el cariotipo más estable, comparado con las cepas Tc II y Tc III quienes presentan un alto grado de expansiones cromosómicas. El reducido número de duplicaciones cromosómicas podría ser un factor que contribuya a los bajos niveles de heterocigosidad encontrados en Tc I, y según los autores el tamaño de genoma del Tc I, el cual es pequeño comparado con otras DTU, se asocia no sólo con la reducción de grupos de familias multigénicas, sino que también se podría relacionar con

el menor número de duplicaciones cromosómicas presentados en Tc I. Las otras cepas evaluadas (Tc II y III) presentan un alto grado de aneuploidías como monosomías, trisomías o tetrasomías (Reis-cunha *et al.*, 2015). Estos resultados apuntan a que los eventos de aneuploidías que presentan ciertas cepas de *T. cruzi* podrían ser utilizados con el fin de expandir sus genes y promover alteraciones en la expresión génica, algo que puede ser crítico para los parásitos que dependen de mecanismos postranscripcionales para controlar la expresión génica (Reis-cunha *et al.*, 2018). Sin embargo, y viendo que las aneuploidías generalmente son perjudiciales en la mayoría de las eucariotas superiores (Abarca *et al.*, 2021), en las DTU de *T. cruzi* podría proporcionar varias ventajas evolutivas que pueden estar involucradas en adaptaciones específicas, afectando por ejemplo, familias de múltiples genes que son importantes para el establecimiento de una infección productiva en los hospedadores mamíferos, y permitiendo rápida adaptación a diferentes factores de estrés ambientales debido a las variaciones en la dosis de genes en un solo ciclo de replicación (Reis-cunha *et al.*, 2018). La mayoría de las secuencias repetidas son familias de genes que codifican para proteínas de superficie del parásito, las cuales juegan un papel importante frente el sistema inmunológico de los hospederos mamíferos y/o a la protección del parásito, permitiendo que éste interactúe con diferentes tipos de células y desencadene la patogénesis (Mucci *et al.*, 2018). Estas familias multigénicas presentan una enorme expansión y evolución constante que lleva a una gran diversidad entre las cepas (Herreros-Cabello *et al.*, 2020; Pech-canul *et al.*, 2017). De las proteínas encontradas, están las trans-sialidasas (TS), proteínas de superficie asociadas a mucina (MASP), las mucinas (TcMUC y TcSMUG), entre otras (Llewellyn *et al.*, 2015). Un dato interesante es que el parásito *T. rangeli*, que se encuentra relacionado con *T. cruzi*, no es capaz de establecer una infección productiva en los mamíferos y presenta una reducción importante en el número de miembros de estas tres familias multigénicas, lo que respalda la importancia de estas familias para que ocurra la infección de células de mamíferos por *T. cruzi*

(Reis-cunha *et al.*, 2018).

En el caso de las mucinas, se subdividen en Tc MUC y Tc SMUC. La proteína Tc MUC actúa cuando los parásitos se encuentran en los mamíferos, se clasifica en Tc MUC I, II y III. En el caso de Tc MUC I, es abundante en la superficie de las formas de amastigote, Tc MUC II en la balsa lipídica de la membrana del tripomastigote del torrente sanguíneo y Tc MUC III, presente en el tripomastigote, y se denomina antígeno de superficie pequeña de tripomastigoto (TSAA) (Buscaglia *et al.*, 2006; Hern *et al.*, 2021).

Este parásito por medio del vector puede infectar varias especies domésticas, importantes en el ciclo de infección en humanos. Entre ellas se encuentran los perros (*Canis lupus familiaris*), los cuales actúan tanto como huésped como reservorio, mientras que los gatos (*Felis silvestris catus*), roedores sinantrópicos (*Mus musculus* y *Rattus spp.*) y los cerdos (*Sus scrofa*), juegan un papel secundario en la transmisión del parásito (Dumonteil *et al.*, 2018; Flores-Ferrer *et al.*, 2019).

En los reservorios domésticos, se han detectado con prevalencia en el cono sur de América (Chile, Argentina, Brasil, Bolivia y Paraguay) el predominio de Tc I, Tc III, Tc VI, Tc V, Tc III / Tc V y Tc V / VI, en perros (Monje-rumi *et al.*, 2015; Murphy *et al.*, 2019; Ortiz *et al.*, 2016; Porfirio *et al.*, 2018). En Colombia se identificaron los dos subgrupos de Tc I en perros domésticos, detectando mayor prevalencia Tc I_{sel} comparada con Tc I_{Dom} (Cantillo-Barraza *et al.*, 2020). Con respecto a Norte América, Tc I como Tc IV se encuentran en perros estadounidenses, pero hay poca información disponible sobre el estado clínico de los perros infectados (Rachel Curtis-Robles *et al.*, 2017), aunque Tc IV se ha identificado en un caso de enfermedad de Chagas en etapa aguda en un perro de EE.UU. (Porfirio *et al.*, 2018), al igual que en caninos en Brasil (Almeida *et al.*, 2021).

Los gatos representan otro hospedador doméstico importante de *T. cruzi*. El análisis de los genotipos del parásito demostró que los gatos albergan predominantemente Tc I y VI y, en

menor medida Tc IV y V. Esto confirmó la circulación de estas DTU de parásitos en los ciclos de transmisión local y la alta diversidad de DTU de parásitos en el sur de los EE. UU. Resultados indican que sería importante evaluar mejor el riesgo de infecciones indirectas en los seres humanos ante este reservorio (Dumonteil *et al.*, 2021; Zecca *et al.*, 2020).

En pequeños roedores en la zona rural de Nueva Orleans-Luisiana, Herrera y col. (2015) detectaron la presencia de los genotipos Tc I, Tc II y Tc IV (C. P. Herrera *et al.*, 2015). Por otro lado, Pronovost (2020) realizó un estudio para el análisis metagenómico de la diversidad e infección de *T. cruzi* en diferentes tejidos (corazón, bazo e hígado) de pequeños roedores (*Mus musculus*, *Peromyscus gossypinus*, y *Neotoma floridana*) hospedadores de áreas urbanas y rurales de América del Norte, donde identificaron diversidad de los haplotipos de *T. cruzi* (Tc I, Tc II, Tc IV, Tc V-Tc VI y Tc II-Tc V-Tc VI) en el tejido cardíaco de los roedores. También detectaron que Tc II era la DTU más abundante en estos animales, siendo detectada en muestras de tejido cardíaco. En el caso de Tc I fue detectada en el hígado de los ratones, pero no en el bazo, el cual albergó Tc II y Tc V-Tc VI, y finalmente los haplotipos de Tc II y Tc V-Tc VI fueron evidenciados por los autores con diferentes frecuencias en el hígado y el bazo (Pronovost *et al.*, 2020).

La presencia de *T. cruzi* en reservorios de vida silvestre ha sido evidenciada por diversos autores, quienes reportan una alta prevalencia de Tc I en hospederos tales como: primates no humanos, mapaches (*Procyon lotor*), zarigüeyas (*Didelphis spp.*). En el caso de los zorrillos (*Mephitis mephitis*) se han identificado infecciones de Tc I y Tc IV (C. Herrera *et al.*, 2019; C. P. Herrera *et al.*, 2015; Hodo *et al.*, 2018).

En *Didelphis spp.* se ha observado que son capaces de mantener parasitemias altas y duraderas, especialmente por Tc I, pero mantienen y controlan rápidamente las parasitemias causadas por Tc II a niveles casi indetectables (Lisboa *et al.*, 2015). En contraste, las especies de tamarinos león dorado (*Leontopithecus rosalia*) y tamarino león de cabeza dorada (*Leontopithecus*

chrysomelas) mantienen parasitemias altas y duraderas por TcII de manera similar a la zarigüeya gris de cuatro ojos (*Philander.sp*) (Lisboa *et al.*, 2015). *Didelphis marsupialis* actúa tanto de reservorio como de vector, en la infección de *T. cruzi*, debido a que el ciclo de maduración del tripomastigote metacíclico infeccioso ocurre en sus glándulas anales odoríferas (proceso que sucede en el intestino del triatómino de forma común). Como resultado, ha ocurrido transmisión de *T. cruzi* por la ingestión de carne de animales salvajes e incluso sangre, como zarigüeyas y armadillos, siendo causante de algunas infecciones orales en humanos (Franco-Paredes *et al.*, 2020). Y se han encontrado infecciones mixtas Tc I y Tc III en los aislamientos de *Didelphis marsupialis* (Barros *et al.*, 2017).

Varios autores reportan que Tc III y Tc IV pueden infectar una variedad de especies hospedadoras silvestres. La DTU Tc IV fue más frecuente que Tc III en aislamientos obtenidos de mamíferos y triatominos en Brasil, presentándose Tc IV en los mamíferos como el cerdo, zarigüeyas de cuatro ojos, marmosa paraguayana (*Micoureus paraguayanus*), armadillo de nueve bandas (*Dasyus novencinctus*), colicorto gris (*Monodelphis domestica*), *Oecomys mamorae*, *Trichomys laurentius* y *Trichomys fosteri* (Barros *et al.*, 2017) y en los mapaches que están infectados casi exclusivamente con Tc IV (Curtis-Robles *et al.*, 2016). Y en el caso de Tc III se ha descrito en los biomas Brasileños, indicando que las DTU Tc III infecta armadillo amarillo (*Euphractus sexcinctus*), armadillo de nueve bandas, grisón mayor (*Galictis vittata*), *Galea spixii*, *Trinomys* sp, zorro de campo común (*Lycalopex vetulus*) y colicorto gris (Barros *et al.*, 2017; Martins *et al.*, 2015).

Los estudios de tripanosomas en murciélagos han revelado una complejidad creciente de especies y genotipos de tripanosomas, detectando Tc Bat en murciélagos brasileños y ecuatorianos. Las filogenias se infirieron mediante análisis de parsimonia (P), máxima verosimilitud (ML) e inferencia bayesiana (BI), resultando Tc Bat como hermano de Tc I, formando un ensamblaje monofilético (Lima *et al.*, 2015).

Pese a los estudios sobre la epidemiología molecular de *T. cruzi*, todavía se presentan varias incógnitas sobre las determinantes que influyen en la dinámica de transmisión de las cepas de *T. cruzi* en las diferentes zonas endémicas de la enfermedad. También, en cuanto a la interacción entre parásito y el vector, se ha reportado factores de respuesta inmune del insecto o de la microbiota intestinal, que facilitarían o impedirían la transmisión de las cepas del *T. cruzi*, efecto que sería inducido por componentes de la membrana del parásito (Teotônio *et al.*, 2019; Vieira *et al.*, 2016). Entre ellos las mucinas denominadas TcSMUC, las cuales se expresan en las formas de parásito que se encuentran en el insecto, esta subdivisión está compuesta por dos grupo de genes, el primero se denomina S (pequeño) el cual se encuentra en epimastigotes y tripomastigotes metacíclicos y codifica mucinas N-glicosiladas de 35-50 kDa (Gp35 / 50), que son los principales aceptores del ácido siálico transferido de las trans-sialidasas en la superficie del parásito y están involucradas en la unión del parásito a la cutícula interna de la ampolla rectal de triatominos, paso importante que conduce a su diferenciación en formas metacíclicas infecciosas para mamíferos (Balouz *et al.*, 2019; Campetella *et al.*, 2020; Hern *et al.*, 2021). El otro es el grupo L (grande) que codifica los glicoconjugados de tipo mucina que a diferencia del anterior, no son aceptores de ácido siálico y sólo están presentes en la superficie del *T. cruzi* durante el estadio de epimastigote, es necesario para la interacción entre el parásito y el insecto vector, y para crecimiento del *T. cruzi* en el huésped invertebrado (Hern *et al.*, 2021; Mello *et al.*, 2013; Pech-canul *et al.*, 2017).

La transmisión de la enfermedad de Chagas puede darse de diversas formas, siendo más importante la forma vectorial, la cual debido a los cambios ambientales han llevado a la eliminación de las fuentes alimenticias naturales de los triatominos y, en consecuencia, han contribuido a la adaptación del vector a las áreas domésticas y peridomésticas, desempeñando un papel importante en la infección de humanos (Erazo *et al.*, 2019). Las especies del insecto más importantes que transmiten la enfermedad son: *Triatoma infestans* en Argentina, Bolivia,

Brasil, Chile, Paraguay, Uruguay y Perú (Waltmann *et al.*, 2019); *Rhodnius prolixus* en Colombia, Venezuela y Centroamérica (Lidani *et al.*, 2019); *Triatoma dimidiata* en Ecuador, Colombia y Centroamérica (Dorn *et al.*, 2017); y *Rhodnius pallescens* en Panamá (Reyes *et al.*, 2017; Rodríguez & Loaiza, 2017).

Según la relación entre las DTU y los vectores, los autores Shender y colegas (2016) evidenciaron que *T. protracta* recolectados en las regiones del sur y norte de California, expresaban los linajes Tc I y Tc IV en el sur de California y Tc I en el norte de California (Shender *et al.*, 2016). Esta última DTU también predomina en *T. sanguisuga*, este vector también se ha evidenciado con Tc V (Dumonteil *et al.*, 2020; C. P. Herrera *et al.*, 2015).

En el caso de *R. pallescens*, se ha reportado como principal vector asociado casos de la enfermedad de Chagas en Panamá y, como vector secundario en varios países de Centroamérica y en Colombia (Reyes *et al.*, 2017; Rodríguez & Loaiza, 2017); siendo Tc I predominante en este insecto en Panamá, detectándose como la única DTU en la región (Saldaña *et al.*, 2018). Algo similar se ha reportado en *Rhodnius ecuadoriensis*, en la región costera central del Ecuador, que a partir del análisis de 58 muestras infectadas de *T. cruzi* con la técnica de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP) se detectó la presencia de Tc I (Costales *et al.*, 2015).

Padilla y compañía (2017) en Perú detectaron en los intestinos de los vectores que la DTU más abundante fue Tc II (*Panstrongylus herreri* y *T. infestans*), Tc I (*Panstrongylus chinai*, *Panstrongylus geniculatus*, *P. herreri*, *Rhodnius pictipes*, *Rhodnius robustus*, *Triatomino carrioni* y *T. infestans*) (Padilla *et al.*, 2017), y en Colombia se evidenció que *Psammolestes arthuri*, *R. prolixus*, *R. pallescens*, *P. geniculatus*, *Triatoma maculata* y *Triatoma venosa* presenta una frecuencia global de infección por *T. cruzi* del 83,3%. De estas muestras positivas encontraron como la DTU más predominante a Tc I (65,7%), detectando Tc I_{Dom} (32,1%) y Tc I_{Sel} (17,9%) (Giraldo *et al.*, 2020).

En el caso de los insectos *T. dimidiata* positivos para *T. cruzi*, se han evidenciado a partir del análisis de 242 secuencias de mini-exones, la presencia de Tc I y Tc IV (DTU) en Belice, Centroamérica (Polonio *et al.*, 2021). Esta misma predominancia se detectó en ocho países en América (México, Belice, Honduras, Colombia, Costa Rica, Guatemala y Salvador) principalmente Tc I (94%) y Tc IV (6%) en el mismo vector (Dorn *et al.*, 2017). Se ha podido determinar a partir de aproximadamente 218.000 secuencias parciales de ARNr (Ácido ribonucleico ribosómico) y 12 S de vertebrados (aproximadamente 170 pb de longitud) que la fuente de alimentación de sangre de *T. dimidiata*, se encuentra en especies domésticas los perros, vacas (*Bos taurus*) y cerdos, especies sinantrópicas como ratones, ratas y zarigüeyas, y especies selváticas como ciervos (*Cervus elaphus*), pecaríes (*Tayassuidae*) y kinkajou (*Potos flavus*) (Dumonteil *et al.*, 2018). También Tc IV ha sido detectada en los triatominos *Panstrongylus geniculatus*, *Panstrongylus lignarius*, *Panstrongylus herreri*, *Triatoma gerstaeckeri* en México, Perú, Guayanas francesas y EE.UU (sur) (Cura *et al.*, 2015).

Se ha identificado que es posible que un solo evento de infección transmita múltiples cepas de parásitos del vector al hospedador (Dumonteil *et al.*, 2018), estas infecciones mixtas por DTU en vectores pueden reflejar infecciones independientes de triatominos adquiridas a partir de diferentes ingestas de sangre en diferentes hospedadores, o de una única ingesta de sangre en un hospedador coinfectado (Curtis-Robles, Auckland, *et al.*, 2018). Se han evidenciado infecciones mixtas de *T. cruzi* en varias especies de vectores selváticos (*Triatoma gerstaeckeri*, *P. geniculatus* y *Panstrongylus lignarius*), como Tc I + Tc III, Tc I + Tc IV y Tc III + Tc IV (Cura *et al.*, 2015), así mismo se reporta que *R. pictipes* exhibió una infección mixta de Tc I y Tc II - Tc III, el *T. vitticeps* con Tc I-TcIII (Barros *et al.*, 2017), *T. maculata* con Tc II-Tc VI y *P. geniculatus*, *P. arturi* y *R. prolixus* con Tc I + Tc II-Tc VI (Giraldo *et al.*, 2020).

La inmunidad humoral en insectos está compuesta por moléculas efectoras que se sintetizan rápidamente después de la invasión del parásito, expresando péptidos antimicrobianos

inducibles (por sus siglas en inglés AMP) en las células epiteliales intestinales, que se le considera una respuesta inmune local activada por el contacto directo de los parásitos con el tejido del insecto, entre estos péptidos se encuentran las defensinas (defA, defB y defC) y prolíxina (prol) (Vieira *et al.*, 2016). En el caso de *R. prolixus* que presenta frecuencia de genotipos de Tc I (Poveda *et al.*, 2017), los autores Vieira y colegas, a partir de su estudio evaluaron las expresiones relativas del gen que codifica AMP en el intestino medio y el cuerpo graso de *R. prolixus* infectados con diversas cepas de *T. cruzi* (Tc I y Tc II). Los autores evidenciaron que Dm 28 (Tc I) mostró un aumento de la expresión de defC y prol en el intestino medio. En caso de la cepa Y (Tc II) de *T. cruzi*, no se observaron los mismos efectos en el insecto infectado con esta cepa, donde no indujo la expresión del gen AMP en el intestino, lo que podría explicar la razón del porque esta cepa no se desarrolla en *R. prolixus*. Estos resultados sugieren que la colonización por *T. cruzi* en el intestino medio de *R. prolixus* depende del tipo de DTU y su capacidad para interactuar con el microbiota del vector (Vieira *et al.*, 2016).

Manifestaciones clínicas y su relación con las Unidades Discretas de Tipificación

La inmunopatogénesis de la enfermedad de Chagas aún no se comprende por completo, y se desconocen los factores determinantes de las diferentes formas clínicas. La posible asociación de la variedad genética del *T. cruzi* y el resultado patológico de la enfermedad de Chagas se ha indagado tiempo atrás. Los antecedentes genéticos y el estado inmunológico del huésped, así como la heterogeneidad de la población de parásitos, pueden contribuir a la diversidad de síntomas clínicos que se presentan (Poveda *et al.*, 2020).

Según los autores Vizzoni y compañía (2018), la enfermedad de Chagas presenta comorbilidades que cada vez son más frecuentes a medida que la población afectada envejece. Es así como determinaron que los pacientes de la forma indeterminada representan un 29.1%; afección cardíaca 55.4%; digestiva 5.5%; y mixta 10%. La muestra estuvo constituida por un

38.1% de pacientes mayores de 65 años, 49.9% entre 45 y 64 años y 12% menores de 45 años (Vizzoni *et al.*, 2018). Se sugiere que los genotipos Tc I, Tc II, Tc V y Tc VI son los responsables de la mayoría de las infecciones humanas e independientemente de su presentación clínica, se aíslan con mayor frecuencia en los ciclos domésticos (Messenger *et al.*, 2015).

Existe una alta variabilidad entre las cepas que pueden estar relacionadas con un perfil genético específico, la expresión de los genomas ensamblados, y la plasticidad genómica. Esto produce una gran diversidad que podría explicar las diferentes cinéticas de infección, virulencia y respuestas inmunes (Herrerros-Cabello *et al.*, 2020). Los diversos hospederos que el parásito puede infectar y las etapas de desarrollo invasivas intracelulares que presenta, exponen a *T. cruzi* a cambios evolutivos que podría ser una fuerza impulsora para la diversificación que se presenta (Flores-López & Machado, 2015).

La membrana de *T. cruzi* está cubierta por muchas proteínas de superficie, en su mayoría son proteínas trans-sialidasas (TS) o similares. Esta gran familia comparte el motivo (VTVxNVxLYNR) y están localizados en la superficie de la membrana de los tripomastigotes sanguíneos y amastigotes intracelulares, siendo la principal familia de genes involucrada en los procesos de interacción del parásito del hospedador y son críticas para las interacciones con el entorno exógeno (Nardy *et al.*, 2016). Un estudio realizado por Callejas-hernández y compañía (2018) evaluaron la presencia del grupo de TS en diferentes DTU. Ellos analizaron el contenido de las subfamilias (ocho subfamilias) de TS y obtuvieron como resultados que los genes del grupo V de TS que contienen el motivo Asp-Box (SxDxGxTW) son el grupo más expandido, excepto en Dmc28c y Sylvio X10 (ambas Tc I), este subgrupo se asocia con una variación antigénica que permite la adaptación de los parásitos al entorno del huésped. El grupo TS II que contiene miembros de glicoproteínas gp85, gp82, gp90 y otras, implicadas principalmente en la adhesión e invasión de la célula huésped, es el segundo grupo más expandido para

Bug2148 (Tc V), BNEL (Tc VI) y BEL (Tc VI) (124, 93 y 73 copias, respectivamente). También se detalla en este estudio que el grupo I de TS, grupo que tiene actividad catalítica, es mucho menos abundante como se predijo entre las cepas. El grupo TS III, que se encuentra en tripomastigote e inhiben las vías del complemento, se encuentra en diferente porcentaje entre cepas, esto explicaría la diferente sensibilidad a la lisis del complemento, no se detectó en los clones Sylvio X10 y Dmc28c (los dos para Tc I) (Callejas-Hernández *et al.*, 2018).

A nivel de las manifestaciones clínicas y la diversidad genética del parásito, un estudio realizado por Magalhães y compañía (2015), relacionaron a Tc I con la fase indeterminada y a Tc II con presentaciones sintomáticas del Chagas. Esta asociación se evidenció a partir de la evaluación de la respuesta inmunológica de células sanguíneas periféricas humanas infectadas con las cepas Y (Tc II) y la cepa denominada Col cl1.7 (Tc I), donde detectaron un aumento en la expresión de CD80 y CD86, así como de la interleucina 17 (IL-17), lo que sugiere una posible activación de los monocitos. Además, encontraron un alto contenido interleucina 10 (IL-10) con Col cl1.7 en comparación con la cepa Y, atribuido a la no presencia de patología tisular en la infección aguda que favorece la supervivencia dentro del hospedero (Magalhães *et al.*, 2015). El aumento de estas dos citocinas antiinflamatorias IL-10 e IL-17, que son producidos por monocitos (IL-10) y subconjuntos de células T (IL-10 e IL-17) se asocian con la forma indeterminada de la enfermedad (Conde Poole, 2019). A partir de esto, y basado en los resultados del anterior estudio se podría sugerir una relación entre Tc I y la fase crónica asintomática de la enfermedad (indeterminada) (Magalhães *et al.*, 2015). Por otro lado, el mismo estudio reveló que la cepa Y presentaba un perfil más de tipo inflamatorio con alta expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), una citoquina secretada de forma persistentes entre las subpoblaciones de células T en pacientes chagásicos crónicos (Mateus *et al.*, 2015), y granzima A, que podría estar asociado con la sintomatología de la enfermedad (Magalhães *et al.*, 2015).

Además, la DTU Tc I a partir de su subdivisión (Tc I_{Dom} y Tc I_{Sel}) se ha evidenciado que presenta carga parasitaria media significativamente mayor para Tc I_{Dom} en comparación con Tc I_{Sel} en la fase crónica (Hernández, Cucunubá, *et al.*, 2016). A pesar de esto, Tc I_{Dom} causa baja invasión tisular, lo que permite una adaptación al huésped, favoreciendo su permanencia y probablemente la generación de cronicidad, causando problemas en el corazón y los tejidos musculares con la presencia abundantes de amastigotes (Cruz *et al.*, 2015). Otros autores también demostraron que Tc I_{Dom} fue significativamente mayor en pacientes crónicos que en pacientes agudos, apoyando la hipótesis de que este genotipo puede estar relacionado con la cronicidad en pacientes con miocardiopatía chagásica (Hernández, Cucunubá, *et al.*, 2016). En el caso de las cepas TcI_{Sel} ocurre un proceso contrario al de Tc I_{Dom}, presentando una alta tasa de invasión tisular y baja parasitemia (Cruz *et al.*, 2015; Jansen *et al.*, 2015), esto puede sugerir la asociación existente con los cuadros agudos más graves de la enfermedad de Chagas (Hernández, Cucunubá, *et al.*, 2016). Este genotipo se ha relacionado también con la transmisión oral (Hernández, Vera, *et al.*, 2016; Rincón-Acevedo *et al.*, 2021).

La DTU Tc II se ha identificado en pacientes brasileños con enfermedad de Chagas crónica de forma cardíaca, indeterminada o cardio-digestiva (Martins *et al.*, 2015; Nielebock *et al.*, 2020). En Brasil se ha observado una prevalencia de Tc VI, Tc II, e infección mixta por Tc VI + Tc II presentando mayor frecuencia de la cardiopatía chagásica crónica en los pacientes infectados por Tc VI, en cuando a la infección mixta entre Tc II y Tc VI la frecuencia de miocardiopatía chagásica crónica (MCC) aumentó al 60% (Nielebock *et al.*, 2020; Rodrigues-dos-santos *et al.*, 2018). En cuanto a la carga parasitaria, se observaron más elevadas en los pacientes infectados por Tc II (mediana de la carga parasitaria de 7.56 par. Eq./mL) en comparación con los pacientes infectados por Tc VI (mediana de 2.35 par. Eq./ mL) (Rodrigues-dos-santos *et al.*, 2018). Esto mismo se ha observado en cultivos celulares “células Vero”, donde se evidencia que Tc VI infecta mayor cantidad de células en intervalos de 24 y 48 horas y en el caso de Tc

II, el número de amastigotes es mayor por célula a las 72 h (M. T. de Oliveira *et al.*, 2017). Esto concuerda con otros autores que describen a Tc II presenta una alta parasitemia en pacientes infectados (M. T. de Oliveira *et al.*, 2017), al igual que en vectores, donde se evidencia más del doble de la carga parasitaria Tc II comparada con Tc I (Valença-Barbosa *et al.*, 2021).

A pesar de verse involucrada Tc II con manifestaciones crónicas y asociarse a pacientes que evolucionaron con insuficiencia cardíaca o paro cardíaco súbito, que son las dos consecuencias más comunes en las afectaciones cardíacas de la enfermedad de Chagas (Nielebock *et al.*, 2020), en Chile también se ha identificado este genotipo y Tc I como los causantes de MCC (Muñoz-San Martín *et al.*, 2017). Por otro lado en Argentina, Bizai y col (2020) afirma que Tc VI se detecta mayormente en sujetos con MCC comparándolas con otras DTU (Bizai *et al.*, 2020). A partir de ello se observa que los problemas cardíacos en la etapa crónica de la enfermedad de Chagas pueden ser ocasionado por varias DTU (Bizai *et al.*, 2020). Las especies reactivas de oxígeno (ROS), que son producidas cuando el parásito es fagocitado por macrófagos, se han relacionado con la miocardiopatía de Chagas. ROS es capaz de activar la vía de activación del factor nuclear κ B (NF- κ B) que induce la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1 beta (IL-1 β), que conducen a respuestas inflamatorias capaces de afectar la capacidad cardíaca (manifestación que persiste en la etapa crónica de la enfermedad), sumado al daño oxidativo que conduce a un deterioro funcional de las células miocárdicas (Maldonado *et al.*, 2020; Paiva *et al.*, 2018).

Aunque es poco frecuente, la aparición de Tc III en los ciclos de transmisión domésticos, rara vez se asociaba con la enfermedad de Chagas en seres humanos. Sin embargo, Martins y col (2015) reportaron a tres pacientes, en el estado de Rio Grande do Norte (región noreste de Brasil), que amplificaron el fragmento de ADNr de 110 pb, el haplotipo B de COII y SL-IRac de 200 pb, correspondientes a Tc III, y presentaron la forma indeterminada de la enfermedad

de Chagas. Se sugiere por tanto que Tc III tiene bajo poder patogénico, incluso en pacientes de 67 años de edad, y que la posible vía de contagio fue vectorial, debido a que no hay parentesco entre ellos (Martins *et al.*, 2015). También Ragone y compañía evidencian que TcIII induce menos parasitemia comparada con otros DTU (Tc VI) y daño histológico leve a moderado en el corazón y el músculo esquelético en ratones (Ragone *et al.*, 2015). Por otro lado, Rodrigues-dos-santos (2018) reportó un paciente del estado de Bahía que presentaba miocardiopatía con la coinfectado por Tc III+ VI, con base en esto, los autores comentan que puede ser un indicio de una posible asociación entre genotipo Tc III y MCC (Rodrigues-dos-santos *et al.*, 2018).

Las manifestaciones digestivas son raras en el Norteamérica, Centroamérica y norte de América del Sur, siendo más prevalente la mayoría en la región del Sur de Suramérica, donde predominan los genotipos Tc V, Tc II y Tc VI. (Luquetti *et al.*, 2015; Macchiaverna *et al.*, 2018; Rodrigues-dos-santos *et al.*, 2018). Los autores Maeda y compañía (2016) observaron que Tc I y Tc IV liberan gp82 y / o gp90 que generan un efecto inhibitor sobre la invasión parasitaria de las células epiteliales gástricas. Esto debido a que gp82 puede reducir la infectividad del parásito compitiendo por la unión de la célula diana. Este comportamiento inhibitor de las TS se asocia al ciclo de transmisión salvaje y a hospederos animales que presentan estas DTU, es posible que estos produjeran adaptaciones del parásito que favorecen la supervivencia dentro del hospedero. Otro factor importante es el bajo parasitismo que presentó Tc I, donde se evidenció pocos amastigotes por célula en el ensayo de invasión celular de las células HeLa. También se observó que Tc I presenta una baja la capacidad de migrar a través de la capa de mucina gástrica, debido a que gp82 y gp90 liberadas por los parásitos parecen afectar la translocación a través de la capa de mucina gástrica. Como la unión de formas metacíclicas está mediada por gp82, habría una competencia entre las moléculas de gp82 de superficie y las liberadas, es así que el linaje Tc I presenta una escasa capacidad para invadir el epitelio gástrico después de la infección oral de ratones, debido a la ineficiencia de las formas metacíclicas para

migrar a través del capa de moco gástrico, e invadir las células epiteliales diana y replicarse intracelularmente (Maeda *et al.*, 2016). En el caso de Tc V y/ o Tc VI, se determinó entre formas clínicas y diversidad genética del parásito, la asociación de estas dos DTUs con síndromes digestivos, esto debido a que las muestras negativas para Tc V y Tc VI correspondieron solo a pacientes no digestivos, lo que sugiere que los pacientes infectados con TcV y Tc VI tendrían un mayor riesgo de desarrollar la forma digestiva de la enfermedad (Monje-Rumi *et al.*, 2020). Asimismo, en Colombia, presentaron en sus resultados la presencia predominante de Tc I en pacientes que presentaban acalasia esofágica asociada a la enfermedad de Chagas en etapa crónica (Pavia *et al.*, 2018).

A nivel de transmisión vertical de *T. cruzi*, que en determinadas áreas geográficas es una ruta importante de infección humana (Carlier *et al.*, 2015), se ha detectado que la Tc V presenta prevalencia en niños infectados congénitamente de manera vertical con la enfermedad de Chagas en Argentina y Bolivia (Cura *et al.*, 2015). Otros resultados obtenidos revelan la diversidad de DTU de parásitos entre la madre y el feto en casos congénitos, como lo evidencian los autores Llewellyn y col (2015) en Bolivia, donde obtuvieron casos congénitos infectados con Tc III + VI (probablemente Tc V) y Tc III + VI/ I (Llewellyn *et al.*, 2015). Se han confirmado casos de pacientes con infecciones congénitas en Jujuy (Argentina) que presentan Tc V + Tc VI, aunque no se reporta gran prevalencia respecto a la muestra (Cura *et al.*, 2015). Cabe destacar que la infección vertical se ve influida por varios factores, como son la parasitemia de la cepa, la virulencia del parásito, el sistema inmunológico de la madre y del feto y la funcionalidad de la barrera placentaria. Se sugiere que las maternas que transmiten la enfermedad a sus hijos presentan problemas en su inmunidad natural y exhiben una capacidad menor en la producción del interferón- γ (IFN- γ) en presencia del *T. cruzi*, respuesta crucial para el control del parásito a través de la producción de óxido nítrico (NO). Una gran producción de esta citocina puede eliminar el parásito, mientras que una concentración más

baja solo podría mantener el parásito bajo control. Los macrófagos de estas gestantes están menos activados y expresan poca cantidad de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que las gestantes infectadas que no transmiten la enfermedad, lo que refuerza la hipótesis sobre el papel del sistema inmunológico en la presentación de la enfermedad de Chagas (Ceballos-Pomares *et al.*, 2017; Volta *et al.*, 2016).

Respecto a Tc V se observa una alta probabilidad de encontrar esta única DTU en individuos asintomáticos. Aunque, cuando Tc VI se asocia a Tc V, la probabilidad de permanecer asintomático es menor que la de los infectados solo con Tc V, lo que podría significar una mayor patogenicidad de Tc VI (Bizai *et al.*, 2020). Esto mismo se observa en los estudios experimentales realizado por Ragone y compañía, donde en animales expuestos a infecciones por Tc VI mostraron lesiones cardíacas y tisulares más graves que los coinfectados con Tc V / Tc VI (Ragone *et al.*, 2015). Resultados obtenidos por Bizai y col. (2020) indicarían que el Tc VI está más relacionado con la presencia de cardiopatía y que existe una mayor probabilidad de encontrar Tc V en quienes no han desarrollado la enfermedad después de más de 20 años de infección. A pesar que la genética del parásito juega un papel importante en el desarrollo de cualquiera de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Chagas, también se debe tener en cuenta la inmunología del huésped que influyen en el patrón clínico y la gravedad de la enfermedad (Bizai *et al.*, 2020; Nunes *et al.*, 2018).

Las cepas aisladas de Tc IV en humanos, a la fecha han sido pocas, se considera por tanto la DTU menos estudiada de los seis linajes principales de *T. cruzi*. Se ha informado casi exclusivamente en ciclos de transmisión salvaje, con una metaciclologénesis baja, proceso natural en el que los epimastigotes se convierten en tripomastigotes metacíclicos en el intestino del insecto vector (Piva Abegg *et al.*, 2017). A pesar que es poco frecuente en el ciclo doméstico, Tc IV se asoció en 2012 con la enfermedad aguda Chagas humana en la Amazonía occidental brasileña (Monteiro *et al.*, 2012), al igual que en perros domésticos en esta región,

los cuales presentan la misma manifestación clínica del Chagas (Almeida *et al.*, 2021).

En el caso de T Bat se evidenció en un niño de Colombia y se detectó ADN de Tc Bat en momias de Chile (Guhl *et al.*, 2014; J. D. Ramírez *et al.*, 2014). Tc Bat ha sido incapaz de colonizar triatominos de colonias de laboratorio (Marcili *et al.*, 2009).

A pesar de los numerosos estudios sobre *T. cruzi*, aún queda pendiente clarificar muchos rasgos que permitan entender el desencadenamiento variado de la enfermedad de Chagas. La complejidad de *T. cruzi*, especialmente por su ciclo de vida donde interviene la adaptación a los hospederos, los cambios de estadios y las formas en que ha evadido la respuesta inmune de los infectados para poder mantenerse por años, hace que Chagas sea un blanco de interés en investigación en diversos campos, donde no sólo se entienda el desarrollo de la enfermedad sino también se busquen alternativas para combatir el parásito, de forma que se evite la progresión de la infección a fases avanzadas y críticas para los pacientes afectados.

En el Anexo 1, se muestra la recopilación de artículos utilizados en la monografía organizado por temas. Finalmente, en el Anexo 2 detalla de forma resumida, la relación entre unidades discretas de tipificación del *T. cruzi* según su distribución geográfica, ciclo de transmisión, vectores, reservorios y manifestaciones clínicas, encontradas en la revisión realizada.

Propuesta de investigación

De acuerdo a la revisión bibliográfica y tomando como principio la detección de *T. cruzi* en una zona cercana a Bogotá, tal como lo es el municipio de La Mesa Cundinamarca, donde estudios previos de grupos de investigación han detectado pacientes, animales y triatominos positivos, sumado a lo reportado por Méndez Cardona (2020), donde identificó a partir de triatominos recolectados entre 2018 y 2019, la presencia de Tc I_{dom} en *R. prolixus* y Tc I_{sel} en *R. pallenscens* en la misma zona, se propone realizar un estudio tomando como población blanco, humanos de esta zona endémica para Chagas, de forma que se pueda validar lo que se encontró en esta revisión. Se plantea, por tanto:

1. Testear individuos con inmunoglobulinas frente a *T. cruzi*, aquellos que presenten altas cantidades orientará la presencia de *T. cruzi* activo.
2. Detectar en el laboratorio el parásito circulante por detección en muestras de DNA.
3. Evaluar de forma molecular el parásito determinando las DTUs respectivas.
4. Determinar los subgrupos clasificados como Tc I_{dom} y Tc I_{sel} de este genotipo.

Con el objeto de evidenciar si hay una relación entre el Tc I_{dom} con la fase indeterminada o crónica, y Tc I_{sel} con la presentación grave de la fase de la enfermedad, que es lo que se espera encontrar, se deberá realizar una encuesta detallada de los pacientes donde incluya sus datos personales, incluyendo edad y sexo, procedencia geográfica, síntomas asociados a la enfermedad de Chagas, antecedentes clínicos y si ha sido diagnosticado previamente.

Conclusiones

A partir de la revisión bibliográfica, se concluye que el *T. cruzi* presenta gran plasticidad, lo que le permite generar diversas clonas, que le facilita la adaptación a diferentes hospederos y vectores, influyendo en la distribución de los DTUs. Además, la diversidad de huéspedes y las condiciones ambientales también explican la diversidad parasitaria y el surgimiento de nuevas variantes por selección natural. Por lo tanto, la distribución de DTU que se reporto puede ser temporal y modificarse si hay variaciones ambientales drásticas como la deforestación, la agricultura intensiva, migración y nuevos hospederos. Sobre los vectores, se sugiere que la colonización por *T. cruzi* en estos insectos dependerá del tipo de DTU y su capacidad para interactuar con el microbiota del vector, aunque falta ampliar estudios de investigación para encontrar una asociación clara entre DTUs y ciertos vectores específicos.

Frente a la presencia geográfica de los DTUs, se puede concluir que Tc I se evidencia desde el sur de los EE. UU., hasta en sur de América. En el caso de Tc II se ha muestreado con mucha menos frecuencia que Tc I y es predominante en América del Sur. Tanto Tc III y Tc IV se asocian comúnmente a ciclos selváticos en la región amazónica. El ciclo de transmisión terrestre de Tc III se presenta en el bioma amazónico y en el caso de Tc IV se divide en dos subgrupos principales: Tc IV S (Brasil) y Tc IV N (América del Norte). Se detecta Tc V en países del cono sur de Suramérica, pero se ha detectado casos en Colombia e inmigrantes provenientes de Bolivia que se encuentran en España. En el caso de Tc VI se asocia con la enfermedad de Chagas humana en los países del sur de América del Sur, aunque también se ha confirmado en circulación en los ciclos de transmisión local y una alta diversidad de DTU de parásitos en el sur de los EE. UU. Por último, Tc Bat, este linaje monofilético es prevalente en Brasil, Panamá, Ecuador y Colombia, y se espera que este genotipo en un futuro se considere el séptimo DTU.

Aún no existe evidencia concluyente de que una determinada DTU esté asociada a cierta

sintomatología y es muy probable que los factores inmunológicos del huésped junto con las variaciones genéticas del parásito contribuyan a la diversidad de la presentación clínica de la enfermedad de Chagas. En nuestro análisis bibliográfico se logró determinar que las manifestaciones digestivas son más frecuentes al sur de Suramérica, donde predominan Tc II, Tc V, y Tc VI. A partir de ello y de evidencias se puede detallar que las manifestaciones digestivas son raras al norte de Sudamérica, donde se presenta predominancia de Tc I.

Tc I a partir de su subdivisión se podría asociar a Tc I_{Dom} con el cuadro clínico indeterminado de la enfermedad de Chagas debido a que presenta baja invasión tisular que permite una adaptación al hospedador, prolongando su permanencia y Tc I_{Sel} se podría asociar a etapas aguda de la enfermedad debido a su alta tasa de invasión tisular y baja parasitemia, características que destacan esta etapa de infección.

En el caso de miocardiopatía chagásica crónica, se dificulta generar una asociación en concreto con alguna de las DTU, debido a que esta enfermedad cardíaca puede ser causada por varios genotipos de *T. cruzi* (Tc I, Tc II y Tc VI). No se encontró una fuerte relación con alguna cepa en particular, por el contrario, los hallazgos muestran que la afección cardíaca es dada por la producción de ROS por parte de los cardiomiocitos en respuesta a la invasión del parásito.

Para los casos congénitos, los factores como intensidad de la parasitemia, la virulencia del parásito, la respuesta inmune tanto de la madre como del hijo y la funcionalidad de la barrera placentaria son datos para tener en cuenta en el desencadenamiento de la patología. Todas las DTU se vieron relacionadas, excepto por el DTU Tc IV.

El caso de Tc III y Tc IV, su asociación de estas DTU con manifestaciones clínicas aún se encuentra inconclusas. Se ha visto prevalencia de Tc III en fases indeterminadas y relacionadas a la miocardiopatía chagásica, pero aún no está muy clara. En el caso Tc IV, se han aislado pocas cepas de esta DTU en humanos y se considera la menos estudiada de los seis linajes principales de *T. cruzi*.

Agradecimientos

A mi directora de Tesis y próxima doctora, la Profesora Yuly Bernal, por su guía en este trabajo, cuyo constante asesoramiento, apoyo, dedicación, amistad y motivación, que fueron importantes para la realización de esta monografía.

A mi codirector, el Prof. Dr. Orlando Torres, quien me acompañó durante esta tesis, brindándome no sólo los conocimientos académicos, sino también el ejemplo de constancia, sacrificio, perseverancia y dedicación al trabajo.

A mi Mamá, mi padrastro, mis hermanos y mi pareja, por acompañarme, escucharme y apoyarme en los diferentes aspectos de la vida y en el transcurso de este trabajo, brindándome confianza, su gran amor, y por ser mi motivación para seguir y ser el orgullo de mi vida.

A mis compañeros y amigos de la universidad por todos los momentos compartidos y la alegría que hemos vivido juntos y ser un gran apoyo y motivo de superación en toda esta etapa, Gracias por su compañía en estos años, brindándome su amistad, valores humanos y buenos consejos.

A mis amigas de la vida, por todos los momentos compartidos y la alegría que me brindan y por sus sabias palabras que me ayudaron a no rendirme en el proceso y dar todo de mí.

¡¡Y a todos aquellos que de alguna manera hayan colaborado para hacer posible este trabajo...

... a todos ustedes MUCHAS GRACIAS!!

Bibliografía

- Abarca, H., Trubnykova, M., Chavesta, F., Ordoñez, M., & Rondón, E. (2021). Variantes en el número de copias en neonatos aneuploides. *Biomedica*, *41*, 282–292. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5354>
- Abras, A., Muñoz, C., Juiz, N. A., Carlos, J., Cura, C. I., Tebar, S., Fernández-arévalo, A., Pinazo, M., De, L., Posada, E., Navarro, F., Espinal, P., Ballart, C., Gascón, J., & Schijman, A. G. (2017). Parasitology International Identification of Trypanosoma cruzi Discrete Typing Units (DTUs) in Latin-American migrants in Barcelona (Spain). *Parasitology International*, *66*(2), 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2016.12.003>
- Almeida, L., Vasconcelos, S. De, Oliveira, J. C., Allan, G., Augusto, J., Guerra, D. O., Vale, G., & Guerra, B. (2021). Case Report Trypanosoma cruzi discrete typing unit TcIV implicated in a case of acute Chagas disease in a domiciliated dog in the western Amazon. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, *54*, 1–4.
- Andrés, R., Díaz, C., Forsyth, C., Alberto, O., Marchiol, A., Beltrán, M., Batista, C., Herazo, R., Javier, M., Pachon, E., Valencia-hernández, C. A., Carolina, A., & Sánchez, F. (2019). International Journal of Infectious Diseases Comparative evaluation of immunoassays to improve access to diagnosis for Chagas disease in Colombia. *International Journal of Infectious Diseases*, *87*, 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.022>
- Anónimo. (1999). Recommendations from a satellite meeting. International Symposium to commemorate the 90th anniversary of the discovery of chagas disease, Rio de Janeiro, Brazil. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, *94 Suppl 1*, 429–432.
- Avispas, M. (2019). *Control biológico de vectores de la enfermedad de Chagas con Microhimenopteros (Micro Avispas)*. 7, 85–93.
- Balouz, V., Camea, C. C., Cori, C., Kashiwagi, G. A., Gil, S. A., Paula, N., Macchiaverna, N.

- P., Cardinal, M. V., Guaimas, F., Lobo, M., Lederkremer, R. M., Gallo-rodriguez, C., & Buscaglia, C. A. (2019). *Trypanosoma cruzi* surface mucins are involved in the attachment to the *Triatoma infestans* rectal ampoule. 1–23.
- Barja, M. R., Rus, L. I., Boquete, T., Benito, A., & Hernández, T. B. (2021). Key Chagas disease missing knowledge among at - risk population in Spain affecting diagnosis and treatment. *Infectious Diseases of Poverty*, 1–11. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00841-4>
- Barnabé, C., Mobarec, H. I., Jurado, M. R., Cortez, J. A., & Brenière, S. F. (2016). Reconsideration of the seven discrete typing units within the species *Trypanosoma cruzi*, a new proposal of three reliable mitochondrial clades. *Infection, Genetics and Evolution*, 39, 176–186. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.01.029>
- Barros, J. H. S., Xavier, S. C. C., Bilac, D., Lima, V. S., Dario, M. A., & Jansen, A. M. (2017). Identification of novel mammalian hosts and Brazilian biome geographic distribution of *Trypanosoma cruzi* TcIII and TcIV. *Acta Tropica*, 172(May), 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.05.003>
- Bizai, M. L., Romina, P., Antonela, S., Olivera, L. V., Arias, E. E., Josefina, D. C., Silvia, M., Walter, S., Diana, F., & Cristina, D. (2020). Geographic distribution of *Trypanosoma cruzi* genotypes detected in chronic infected people from Argentina. Association with climatic variables and clinical manifestations of Chagas disease. *Infection, Genetics and Evolution : Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 78, 104128. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.104128>
- Brenière, S. F., Waleckx, E., & Barnabé, C. (2016). Over Six Thousand *Trypanosoma cruzi* Strains Classified into Discrete Typing Units (DTUs): Attempt at an Inventory. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(8), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004792>

- Buscaglia, C., Campo Vanina A, Frascch Alberto CC, & Di Noi, J. M. (2006). *Trypanosoma cruzi surface mucins : host-dependent coat diversity*. 4(March), 229–236.
- Callejas-Hernández, F., Rastrojo, A., Poveda, C., Gironès, N., & Fresno, M. (2018). *Genomic assemblies of newly sequenced Trypanosoma cruzi strains reveal new genomic expansion and greater complexity*. April, 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32877-2>
- Campetella, O., Buscaglia, C. A., Mucci, J., & Aires, B. (2020). Parasite-host glycan interactions during Trypanosoma cruzi infection: trans-Sialidase rides the show. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1–24. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165692>. Parasite-host
- Cantillo-Barraza, O., Bedoya, S. C., Xavier, S. C. C., Zuluaga, S., Salazar, B., Vélez-Mira, A., Carrillo, L. M., & Triana-Chávez, O. (2020). Trypanosoma cruzi infection in domestic and synanthropic mammals such as potential risk of sylvatic transmission in a rural area from north of Antioquia, Colombia. *Parasite Epidemiology and Control*, 11(52), e00171. <https://doi.org/10.1016/j.parepi.2020.e00171>
- Carlier, Y., Sosa-Estani, S., Luquetti, A. O., & Buekens, P. (2015). Congenital Chagas disease: An update. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 110(3), 363–368. <https://doi.org/10.1590/0074-02760140405>
- Ceballos-Pomares, J. C., Cuéllar-Rufino, S., Vazquez-Ortega, M. F., López-Dominguez, J., Romero-Cruz, V., & Calderón-Garcidueñas, A. L. (2017). Inmunología de la enfermedad de Chagas congénita. *Perinatología y Reproducción Humana*, 31(3), 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.01.001>
- Chagas, C. (1909). Nova tripanozomiaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp., agente etiologico de nova entidade morbida do homem. In *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* (Vol. 1, Issue 2, pp. 159–

218). <https://doi.org/10.1590/s0074-02761909000200008>

Conde Poole, M. (2019). *Inmuniparasitología de Trypanosoma cruzi*. Universidad completense.

Costales, J. A., Jara-Palacios, M. A., Llewellyn, M. S., Messenger, L. A., Ocaña-Mayorga, S., Villacís, A. G., Tibayren, M., & Grijalva, M. J. (2015). Trypanosoma cruzi population dynamics in the Central Ecuadorian Coast. *Acta Tropica*, 151(1), 88–93. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.07.017>

Cruz, L., Vivas, A., Montilla, M., Hernández, C., Flórez, C., Parra, E., & Ramírez, J. D. (2015). Comparative study of the biological properties of Trypanosoma cruzi I genotypes in a murine experimental model. *Infection, Genetics and Evolution*, 29(December), 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.11.012>

Cura, C. I., Duffy, T., Lucero, R. H., Bisio, M., Péneau, J., Jimenez-Coello, M., Calabuig, E., Gimenez, M. J., Valencia Ayala, E., Kjos, S. A., Santalla, J., Mahaney, S. M., Cayo, N. M., Nagel, C., Barcán, L., Málaga Machaca, E. S., Acosta Viana, K. Y., Brutus, L., Ocampo, S. B., ... Schijman, A. G. (2015). Multiplex Real-Time PCR Assay Using TaqMan Probes for the Identification of Trypanosoma cruzi DTUs in Biological and Clinical Samples. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(5), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003765>

Cura, C. I., Mejía-Jaramillo, A. M., Duffy, T., Burgos, J. M., Rodrigo, M., Cardinal, M. V., Kjos, S., Gurgel-Gonçalves, R., Blanchet, D., De Pablos, L. M., Tomasini, N., da Silva, A., Russomando, G., Cuba, C. A. C., Aznar, C., Abate, T., Levin, M. J., Osuna, A., Gürtler, R. E., ... Schijman, A. G. (2010). Trypanosoma cruzi I genotypes in different geographical regions and transmission cycles based on a microsatellite motif of the intergenic spacer of spliced-leader genes. *International Journal for Parasitology*, 40(14), 1599–1607. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2010.06.006>

- Curtis-Robles, Auckland, L. D., Snowden, K. F., Hamer, G. L., & Hamer, S. A. (2018). Analysis of over 1500 triatomine vectors from across the US, predominantly Texas, for *Trypanosoma cruzi* infection and discrete typing units. *Infection, Genetics and Evolution*, 58(August 2017), 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.12.016>
- Curtis-Robles, Hamer, S. A., Lane, S., Levy, M. Z., & Hamer, G. L. (2018). Bionomics and spatial distribution of triatomine vectors of *trypanosoma cruzi* in Texas and other Southern States, USA. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 98(1), 113–121. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0526>
- Curtis-Robles, Lewis, B. C., & Hamer, S. A. (2016). High *Trypanosoma cruzi* infection prevalence associated with minimal cardiac pathology among wild carnivores in central Texas. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, 5(2), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2016.04.001>
- Curtis-Robles, R., Auckland, L. D., Hodo, C. L., Snowden, K. F., Nabity, M. B., & Hamer, S. A. (2018). *Trypanosoma cruzi* discrete typing unit TcIV implicated in a case of acute disseminated canine Chagas disease. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 12(February), 85–88. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2018.02.006>
- Curtis-Robles, Rachel, Snowden, K. F., Dominguez, B., Dinges, L., Rodgers, S., Mays, G., & Hamer, S. A. (2017). Epidemiology and Molecular Typing of *Trypanosoma cruzi* in Naturally-Infected Hound Dogs and Associated Triatomine Vectors in Texas, USA. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(1), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005298>
- Dario, M. A., Rodrigues, M. S., Helena, J., Cristina, S., Andrea, P. S. D., Luiz, A., Roque, R., & Jansen, A. M. (2016). Ecological scenario and *Trypanosoma cruzi* DTU characterization of a fatal acute Chagas disease case transmitted orally (Espírito Santo state , Brazil). *Parasites & Vectors*, 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1754-4>

- de Oliveira, T. da S. F., dos Santos, B. N., Galdino, T. S., Hasslocher-Moreno, A. M., Bastos, O. M. P., & de Sousa, M. A. (2017). Trypanosoma cruzi i genotype among isolates from patients with chronic chagas disease followed at the evandro chagas national institute of infectious diseases (FIOCRUZ, Brazil). *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 50(1), 35–43. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0406-2016>
- Dorn, P. L., McClure, A. G., Gallaspy, M. D., Waleckx, E., Woods, A. S., Monroy, M. C., & Stevens, L. (2017). *The diversity of the Chagas parasite , Trypanosoma cruzi , infecting the main Central American vector , Triatoma dimidiata , from Mexico to Colombia.* 1–15.
- Dumonteil, E. (2021). *The Case for the Development of a Chagas Disease Vaccine : Why? How? When?*
- Dumonteil, E., Desale, H., Tu, W., Duhon, B., Wolfson, W., Balsamo, G., & Herrera, C. (2021). Shelter cats host infections with multiple Trypanosoma cruzi discrete typing units in southern Louisiana. *Veterinary Research*, 52(1), 4–11. <https://doi.org/10.1186/s13567-021-00923-z>
- Dumonteil, E., Elmayan, A., Majeau, A., Tu, W., Duhon, B., Marx, P., Id, W. W., Balsamo, G., & Id, C. H. (2020). *Genetic diversity of Trypanosoma cruzi parasites infecting dogs in southern Louisiana sheds light on parasite transmission cycles and serological diagnostic performance.* 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008932>
- Dumonteil, E., Pérez-carrillo, S., Teh-poot, C., Herrera, C., Gourbière, S., & Waleckx, E. (2018). *Detailed ecological associations of triatomines revealed by metabarcoding and next-generation sequencing : implications for triatomine behavior and Trypanosoma cruzi transmission cycles.* October 2017, 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22455-x>
- Duque, M. C., Ramírez, J. D., Rendón, L. M., & Guhl, F. (2011). Evaluación de la

- variabilidad genética de aislamientos colombianos de *Trypanosoma cruzi* mediante marcadores microsátélites. *Infectio*, 15(4), 227–234. [https://doi.org/10.1016/s0123-9392\(11\)70736-6](https://doi.org/10.1016/s0123-9392(11)70736-6)
- Erazo, D., Gottdenker, N. L., González, C., Guhl, F., Cuellar, M., Kieran, T. J., Glenn, T. C., Umaña, J. D., & Cordovez, J. (2019). Generalist host species drive *Trypanosoma cruzi* vector infection in oil palm plantations in the Orinoco region, Colombia. *Parasites & Vectors*, 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3519-3>
- Flores-Chávez, M., de Fuentes, I., Gárate, T., & Cañavate, C. (2007). Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Chagas importada. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 25, 29–37. <https://doi.org/10.1157/13111835>
- Flores-Ferrer, A., Waleckx, E., Rascalou, G., Dumonteil, E., & Gourbière, S. (2019). *Trypanosoma cruzi* transmission dynamics in a synanthropic and domesticated host community. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(12), 1–24. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0007902>
- Flores-López, C. A., & Machado, C. A. (2015). Differences in inferred genome-wide signals of positive selection during the evolution of *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* spp. lineages: A result of disparities in host and tissue infection ranges? *Infection, Genetics and Evolution*, 33, 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.04.008>
- Flórez, A. C., & Caicedo, R. A. (2017). *Guía para la vigilancia por laboratorio del Trypanosoma cruzi en Colombia*. 1–36.
- Franco-Paredes, C., Villamil-Gómez, W. E., Schultz, J., Henao-Martínez, A. F., Parra-Henao, G., Rassi, A., Rodríguez-Morales, A. J., & Suarez, J. A. (2020). A deadly feast: Elucidating the burden of orally acquired acute Chagas disease in Latin America – Public health and travel medicine importance. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 36(January), 101565. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101565>

- Gairaud, I. R. (2016). Enfermedad de Chagas. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 619, 297–301. <https://doi.org/10.20453/rmh.v3i4.384>
- Garzón, S. P. (2018). *Factores de riesgo para la transmisión vectorial de Trypanosoma cruzi en La Mesa, Cundinamarca*. [Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario]. <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/18612>
- Giraldo, L. M. A., Muñoz, M., Hernández, C., Herrera, G., Ortiz, N. V., Barraza, O. C., Urbano, P., Cuervo, A., & Ramírez, J. D. (2020). Identification of blood - feeding sources in Panstrongylus , Psammolestes , Rhodnius and Triatoma using amplicon - based next - generation sequencing. *Parasites & Vectors*, 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04310-z>
- Guhl, F., Auderheide, A., & Ramírez, J. D. (2014). From ancient to contemporary molecular eco-epidemiology of Chagas disease in the Americas. *International Journal for Parasitology*, 44(9), 605–612. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.02.005>
- Gutiérrez, A. G., & Padilla, V. M. M. (2008). Algunos aspectos de la organización y regulación genética en Trypanosoma cruzi: El agente etiológico de la enfermedad de Chagas. *Revista Latinoamericana de Microbiología*, 50(3–4), 103–118.
- Hern, O., Avendaño, C., & Patarroyo, M. A. (2021). Mechanisms Associated with Trypanosoma cruzi Host Target Cell Adhesion , Recognition and Internalization. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1–23.
- Hernández, C., Cucunubá, Z., Flórez, C., Olivera, M., Valencia, C., Zambrano, P., León, C., & Ramírez, J. D. (2016). *Molecular Diagnosis of Chagas Disease in Colombia : Parasitic Loads and Discrete Typing Units in Patients from Acute and Chronic Phases*. 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004997>
- Hernández, C., Salazar, C., Brochero, H., Teherán, A., Buitrago, L. S., Vera, M., Soto, H., Florez-Rivadeneira, Z., Ardila, S., Parra-Henao, G., & Ramírez, J. D. (2016).

- Untangling the transmission dynamics of primary and secondary vectors of *Trypanosoma cruzi* in Colombia: Parasite infection, feeding sources and discrete typing units. *Parasites and Vectors*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1907-5>
- Hernández, C., Vera, M. J., Cucunubá, Z., Flórez, C., Cantillo, O., Buitrago, L. S., González, M. S., Ardila, S., Dueñas, L. Z., Tovar, R., Forero, L. F., & Ramírez, J. D. (2016). High-Resolution Molecular Typing of *Trypanosoma cruzi* in 2 Large Outbreaks of Acute Chagas Disease in Colombia. *Journal of Infectious Diseases*, 214(8), 1252–1255. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw360>
- Herrera, C., Guhl, F., Falla, A., Fajardo, A., Montilla, M., Adolfo Vallejo, G., & Bargues, M. D. (2009). Genetic Variability and Phylogenetic Relationships within *Trypanosoma cruzi* I Isolated in Colombia Based on Miniexon Gene Sequences. *Journal of Parasitology Research*, 2009, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2009/897364>
- Herrera, C., Majeau, A., Didier, P., Falkenstein, K. P., & Dumonteil, E. (2019). *Trypanosoma cruzi* diversity in naturally infected nonhuman primates in Louisiana assessed by deep sequencing of the mini-exon gene. *November 2018*, 281–286. <https://doi.org/10.1093/trstmh/try119>
- Herrera, C. P., Licon, M. H., Nation, C. S., Jameson, S. B., & Wesson, D. M. (2015). Genotype diversity of *Trypanosoma cruzi* in small rodents and *Triatoma sanguisuga* from a rural area in New Orleans, Louisiana. *Parasites and Vectors*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0730-8>
- Herreros-Cabello, A., Callejas-Hernández, F., Gironès, N., & Fresno, M. (2020). *Trypanosoma cruzi* genome: Organization, multi-gene families, transcription, and biological implications. *Genes*, 11(10), 1–26. <https://doi.org/10.3390/genes11101196>
- Hodo, C. L., Wilkerson, G. K., Birkner, E. C., Gray, S. B., & Hamer, S. A. (2018). *Trypanosoma cruzi* Transmission Among Captive Nonhuman Primates, Wildlife, and

- Vectors. *EcoHealth*, 15(2), 426–436. <https://doi.org/10.1007/s10393-018-1318-5>
- Izeta-alberdi, A., Ibarra-cerdeña, C. N., Moo-llanes, D. A., & Ramsey, J. M. (2016). Geographical , landscape and host associations of Trypanosoma cruzi DTUs and lineages. *Parasites & Vectors*, 1–20. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1918-2>
- Jansen, A. M., Xavier, S. C. C., & Roque, A. L. R. (2015). The multiple and complex and changeable scenarios of the Trypanosoma cruzi transmission cycle in the sylvatic environment. *Acta Tropica*, 151(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.07.018>
- Jaramillo Jaramillo, L., Mejía, C. R., Martínez, L. M., & Henao, S. V. (2017). *Enfermedad de Chagas : una mirada alternativa al tratamiento Chagas disease : an alternative look to treatment*. 69(2), 1–13.
- Justi, S. A., & Galvão, C. (2017). The Evolutionary Origin of Diversity in Chagas Disease Vectors. *Trends in Parasitology*, 33(1), 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2016.11.002>
- Justi, S. A., Galvão, C., & Schrago, C. G. (2016). Geological Changes of the Americas and their Influence on the Diversification of the Neotropical Kissing Bugs (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae). *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(4), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004527>
- Klotz, S. A., Shirazi, F. M., Boesen, K., Beatty, N. L., Dorn, P. L., Smith, S., & Schmidt, J. O. (2016). *Kissing Bug (Triatoma spp .) Intrusion into Homes : Troublesome Bites and Domiciliation*. 45–49. <https://doi.org/10.4137/EHL.S32834>
- 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. *Journal Frontiers in Public Health*, 7(166), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00166>
- Lima, L., Espinosa-Álvarez, O., Ortiz, P. A., Trejo-Varón, J. A., Carranza, J. C., Pinto, C. M.,

- Serrano, M. G., Buck, G. A., Camargo, E. P., & Teixeira, M. M. G. (2015). Genetic diversity of *Trypanosoma cruzi* in bats, and multilocus phylogenetic and phylogeographical analyses supporting Tcbat as an independent DTU (discrete typing unit). *Acta Tropica*, *151*(1), 166–177. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.07.015>
- Lisboa, C. V., Monteiro, R. V., Martins, A. F., Cristina, S., Lima, S., & Jansen, A. M. (2015). *Infection with Trypanosoma cruzi TcII and TcI in free-ranging population of lion tamarins (Leontopithecus spp): an 11-year follow-up*. *110*(May), 394–402. <https://doi.org/10.1590/0074-02760140400>
- Llewellyn, M. S., Messenger, L. A., Luquetti, A. O., Garcia, L., Torrico, F., Tavares, S. B. N., Cheaib, B., Derome, N., Delepine, M., Baulard, C., Deleuze, J. F., Sauer, S., & Miles, M. A. (2015). Deep Sequencing of the *Trypanosoma cruzi* GP63 Surface Proteases Reveals Diversity and Diversifying Selection among Chronic and Congenital Chagas Disease Patients. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *9*(4), 1–23. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003458>
- Luquetti, A. O., Brito, S., Siriano, R., Oliveira, R. A. De, & Campos, D. E. (2015). *Congenital transmission of Trypanosoma cruzi in central Brazil . A study of 1 , 211 individuals born to infected mothers*. *110*(May), 369–376. <https://doi.org/10.1590/0074-02760140410>
- Macchiaverna, N. P., Enriquez, G. F., Buscaglia, C. A., Balouz, V., Gürtler, R. E., & Cardinal, M. V. (2018). New human isolates of *Trypanosoma cruzi* confirm the predominance of hybrid lineages in domestic transmission cycle of the Argentinean Chaco. *Infection, Genetics and Evolution*, *66*(July), 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.10.001>
- Machado, C. A., & Ayala, F. J. (2001). Nucleotide sequences provide evidence of genetic exchange among distantly related lineages of *Trypanosoma cruzi*. *Proceedings of the*

National Academy of Sciences of the United States of America, 98(13), 7396–7401.

<https://doi.org/10.1073/pnas.121187198>

Maeda, F. Y., Clemente, T. M., Macedo, S., Cortez, C., & Yoshida, N. (2016). Host cell invasion and oral infection by *Trypanosoma cruzi* strains of genetic groups TcI and TcIV from chagasic patients. *Parasites & Vectors*, 1–12.

<https://doi.org/10.1186/s13071-016-1455-z>

Magalhães, L. M. D., Viana, A., Chiari, E., Galvão, L. M. C., Gollob, K. J., & Dutra, W. O. (2015). Differential activation of human monocytes and lymphocytes by distinct strains of *Trypanosoma cruzi*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(7), 1–17.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003816>

Maldonado, E., Rojas, D. A., Morales, S., Miralles, V., & Solari, A. (2020). Dual and Opposite Roles of Reactive Oxygen Species (ROS) in Chagas Disease : Beneficial on the Pathogen and Harmful on the Host. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1–14.

Malik, L. H., Singh, G. D., & Amsterdam, E. A. (2015). The Epidemiology , Clinical Manifestations , and Management of Chagas Heart Disease. *Trends Parasitol.*

<https://doi.org/10.1002/clc.22421>

Marcili, A., Lima, L., Cavazzana, M., Junqueira, A. C. V., Veludo, H. H., Maia Da Silva, F., Campaner, M., Paiva, F., Nunes, V. L. B., & Teixeira, M. M. G. (2009). A new genotype of *Trypanosoma cruzi* associated with bats evidenced by phylogenetic analyses using SSU rDNA, cytochrome b and Histone H2B genes and genotyping based on ITS1 rDNA. *Parasitology*, 136(6), 641–655.

<https://doi.org/10.1017/S0031182009005861>

Martínez-Arriagada, K. E. (2014). *Tipificación de linajes de trypanosoma cruzi en individuos con enfermedad de chagas cardiópatas y no cardiópatas.*

- Martínez-perez, A., Poveda, C., David, J., Norman, F., & Fresno, M. (2016). *Acta Tropica*
Prevalence of Trypanosoma cruzi 's Discrete Typing Units in a cohort of Latin
American migrants in Spain. 157, 145–150.
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.01.032>
- Martins, K., Andrade, C. de M., Barbosa-Silva, A. N., Nascimento, G. B. do, Chiari, E.,
 Galvão, L. M. da C., & Câmara, A. C. J. da. (2015). Trypanosoma cruzi III causing the
 indeterminate form of Chagas disease in a semi-arid region of Brazil. *International*
Journal of Infectious Diseases, 39, 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.08.012>
- Mateus, J., Lasso, P., Pavia, P., Rosas, F., Roa, N., Valencia-Hernández, C. A., González, J.
 M., Puerta, C. J., & Cuéllar, A. (2015). Low Frequency of Circulating CD8+ T Stem
 Cell Memory Cells in Chronic Chagasic Patients with Severe Forms of the Disease.
PLoS Neglected Tropical Diseases, 9(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003432>
- Mazzeti, A. L., Capelari-Oliveira, P., Bahia, M. T., & Mosqueira, V. C. F. (2021). Review on
 Experimental Treatment Strategies Against Trypanosoma cruzi. *Journal of Experimental*
Pharmacology, Volume 13, 409–432. <https://doi.org/10.2147/jep.s267378>
- Mello, B., Gonzalez, M. S., Souza, M. S., Garcia, E. S., Nogueira, N. F. S., Bertotti, S.,
 Durante, I. M., & Buscaglia, C. A. (2013). Trypanosoma cruzi TcSMUG L-surface
 Mucins Promote Development and Infectivity in the Triatomine Vector Rhodnius
 prolixus. 7(11), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002552>
- Messenger, L. A., Miles, M. A., Bern, C., Messenger, L. A., Miles, M. A., & Bern, C. (2015).
 Expert Review of Anti-infective Therapy Chagas disease 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), 0.
<https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1056158>
- Meza Acosta, G., & Cerecetto Meyer, H. (2019). Seroprevalencia de la enfermedad de

Chagas en embarazadas del departamento de Cordillera en el período 2010-2016 y el comportamiento de la seroprevalencia después de 21 años de la implementación del Programa de Control Prenatal de Chagas. *Memorias Del Instituto de Investigaciones En Ciencias de La Salud*, 17(3), 10–19. <https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2019.017.03.10-019>

Miles, M. A., Toyed, P. J., Oswald, S. C., & Godfrey, D. G. (1977). *The identification by isoenzyme patterns of two distinct strain-groups of Trypanosoma cruzi , circulating independently in a rural area of Brazil*. 71(3), 217–225.

Monje-Rumi, M. M., Floridia-Yapur, N., Zago, M. P., Ragone, P. G., Pérez Brandán, C. M., Nuñez, S., Barrientos, N., Tomasini, N., & Diosque, P. (2020). Potential association of Trypanosoma cruzi DTUs TcV and TcVI with the digestive form of Chagas disease. In *Infection, Genetics and Evolution* (Vol. 84). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104329>

Monje-rumi, M. M., Pérez, C., Ragone, P. G., Tomasini, N., Basombrío, M. A., Diosque, P., & V, Ó. P. E. B. (2015). Infection , Genetics and Evolution Trypanosoma cruzi diversity in the Gran Chaco : Mixed infections and differential host distribution of TcV and TcVI. *Infection, Genetics and Evolution*, 29(Enero), 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.11.001>

Monteiro, W. M., Magalhães, L. K. C., de Sá, A. R. N., Gomes, M. L., Toledo, M. J. de O., Borges, L., Pires, I., Guerra, J. A. de O., Silveira, H., & Barbosa, M. das G. V. (2012). Trypanosoma cruzi IV causing outbreaks of acute chagas disease and infections by different haplotypes in the Western Brazilian Amazonia. *PLoS ONE*, 7(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041284>

Mucci, J., Buscaglia, C. A., Campetella, O., & Aires, B. (2018). *The Trypanosoma cruzi Surface, a Nanoscale Patchwork Quilt*. 33(2), 102–112.

<https://doi.org/10.1016/j.pt.2016.10.004>.The

Muñoz-San Martín, C., Apt, W., & Zulantay, I. (2017). Real-time PCR strategy for the identification of *Trypanosoma cruzi* discrete typing units directly in chronically infected human blood. *Infection, Genetics and Evolution*, *49*, 300–308.

<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.02.006>

Murillo-Godínez, G. (2018). *Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) Chagas disease (American trypanosomiasis)*. *34*(6), 959–970.

Murphy, N., Macchiaverna, N. P., Victoria Cardinal, M., Bhattacharyya, T., Mertens, P., Zeippen, N., Gustin, Y., Gillemann, Q., Gürtler, R. E., & Miles, M. A. (2019). Lineage-specific rapid diagnostic tests can resolve *Trypanosoma cruzi* TcII/V/VI ecological and epidemiological associations in the Argentine Chaco. *Parasites and Vectors*, *12*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3681-7>

Nardy, A. F. F. R., Freire-de-lima, C. G., Pérez, A. R., & Morrot, A. (2016). Role of *Trypanosoma cruzi* Trans -sialidase on the Escape from Host Immune Surveillance. *Frontiers in Microbiology*, *7*(March), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00348>

Nielebock, M. A. P., Moreira, O. C., das Chagas Xavier, S. C., de Freitas Campos Miranda, L., de Lima, A. C. B., de Jesus Sales Pereira, T. O., Hasslocher-Moreno, A. M., Britto, C., Sangenis, L. H. C., & Saraiva, R. M. (2020). Association between *Trypanosoma cruzi* DTU TcII and chronic Chagas disease clinical presentation and outcome in an urban cohort in Brazil. *PLoS ONE*, *15*(12 December), 1–15.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243008>

Nunes, M. C. P., Beaton, A., Acquatella, H., Bern, C., Bolger, A. F., Echeverría, L. E., Dutra, W. O., Gascon, J., Morillo, C. A., Oliveira-Filho, J., Ribeiro, A. L. P., & Marin-Neto, J. A. (2018). Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management. *Circulation*, *138*(12), e169–e209.

<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000599>

Oliveira, M. T. de, Branquinho, R., Alessio, G. D., Campos, C. G., Nogueira-de-Paiva, N., Carneiro, C. M., Toledo, M. J. de O., Reis, A. B., Martins-Filho, O. A. M., & Lana, M. de. (2017). TcI, TcII and TcVI *Trypanosoma cruzi* samples from Chagas disease patients with distinct clinical forms and critical analysis of in vitro and in vivo behavior, response to treatment and infection evolution in murine model. *Acta Tropica*, 167, 108–120. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.11.033>

OMS, (2021), La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), Extraído el 03 de mayo del 2021 desde: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))

Organización Panamericana de la Salud. (2019). *Control, interrupción de la transmisión y eliminación de la enfermedad de Chagas como problema de salud pública.*

Organización Panamericana de la Salud.

<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51648/9789275121528-spa.pdf?sequence=7&isAllowed=y>

OPS, (2021), Enfermedad de Chagas, Extraído el 03 de mayo del 2021 desde:

<https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-chagas>

Orlando Eduardo Duran Guerrero. (2013). *Seroprevalencia de enfermedad de Chagas en banco de sangre del imss no. 24 Poza Rica* (Issue 73). Instituto mexicano del seguro social universidad veracruzana.

Ortiz, S., Ceballos, M. J., González, C. R., Reyes, C., Gómez, V., García, A., & Solari, A. (2016). *Trypanosoma cruzi* diversity in infected dogs from areas of the north coast of Chile. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 5, 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2016.09.004>

Padilla, C. P., Alvarado, U., Ventura, G., Luna-Caipó, D., Suárez, M., Tuñoque, J. R.,

- Ruelas-Llerena, N., Fachín, L. A., Huiza, A., Gonzáles, L., Carranza, J. C., Vallejo, G. A., & Cáceres, A. G. (2017). Identifying *Trypanosoma cruzi* discreet typing units in triatomines collected in different natural regions of Perú. *Biomedica : Revista Del Instituto Nacional de Salud*, 37, 167–179. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i0.3559>
- Paiva, C. N., Medei, E., & Bozza, M. T. (2018). ROS and *Trypanosoma cruzi* : Fuel to infection , poison to the heart. *PLoS Pathogens*, 14(4), 1–19.
- Palmezano, J. M., Plazas, L. K., Rivera, K. E., & Rueda, V. P. (2015). Enfermedad de chagas : realidad de una patología frecuente en Santander , Colombia. *Médicas Uis*, 28, 81–90.
- Pavia, P., Rodr, E., Lasso, P., Orozco, L. A., Cuellar, A., Puerta, J., Molano, M. De, & Gonz, J. M. (2018). *Trypanosoma cruzi* Detection in Colombian Patients with a Diagnosis of Esophageal Achalasia. 98(3), 717–723. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0417>
- Pech-canul, Á. D. C., Monteón, V., & Biom, I. (2017). *A Brief View of the Surface Membrane Proteins from Trypanosoma cruzi*. 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3751403>
- Peña, A. (2019). *Enfermedad de Chagas en perros: una revisión* [Universidad De Ciencias Aplicadas Y Ambientales U.D.C.A]. [https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/2522/1/ENFERMEDAD DE CHAGAS EN PERROS1.pdf](https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/2522/1/ENFERMEDAD_DE_CHAGAS_EN_PERROS1.pdf)
- Pérez, J. A., & Molina, I. (2018). Chagas disease. *The Lancet*, 391(10115), 82–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31612-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31612-4)
- Piva Abegg, C., Abreújo, S. M. de, Silva, J. L., Gomes, M. L., Ferreira, E. C., & Ornelas Toledo, M. J. (2017). *Polymorphisms of blood forms and in vitro metacyclogenesis of Trypanosoma cruzi I, II, and IV*. 176, 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2017.02.013>

- Polonio, R., López-Domínguez, J., Herrera, C., & Dumonteil, E. (2021). Molecular ecology of *Triatoma dimidiata* in southern Belize reveals risk for human infection and the local differentiation of *Trypanosoma cruzi* parasites. *International Journal of Infectious Diseases*, *108*, 320–329. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.05.083>
- Porfirio, G. E. de O., Santos, F. M., de Macedo, G. C., Barreto, W. T. G., Campos, J. B. V., Meyers, A. C., André, M. R., Perles, L., de Oliveira, C. E., Xavier, S. C. das C., Andrade, G. B. de, Jansen, A. M., & Herrera, H. M. (2018). Maintenance of *Trypanosoma cruzi*, *T. evansi* and *Leishmania* spp. by domestic dogs and wild mammals in a rural settlement in Brazil-Bolivian border. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, *7*(3), 398–404. <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2018.10.004>
- Poveda, C., Herreros-Cabello, A., Callejas-Hernández, F., Osuna-Pérez, J., Maza, M. C., Chillón-Marinas, C., Calderón, J., Stamatakis, K., Fresno, M., & Gironèsid, N. (2020). Interaction of signaling lymphocytic activation molecule family 1 (SLAMF1) receptor with *trypanosoma cruzi* is strain-dependent and affects nadph oxidase expression and activity. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *14*(9), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008608>
- Poveda, C., Higuera, A., Urbano, P., & Ramírez, J. D. (2017). Ecology of *Trypanosoma cruzi* I genotypes across *Rhodnius prolixus* captured in *Attalea butyracea* palms. *Infection, Genetics and Evolution*, *49*, 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.01.017>
- Prata, A. (2001). Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infectious Diseases*, *1*(2), 92–100. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00065-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00065-2)
- Pronovost, H., Peterson, A. C., Chavez, B. G., Blum, M. J., Dumonteil, E., & Herrera, C. P. (2020). Deep sequencing reveals multiclonality and new discrete typing units of *Trypanosoma cruzi* in rodents from the southern United States. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *53*(4), 622–633. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.12.004>

- Ragone, P. G., Brandán, C. P., Rumi, M. M., Tomasini, N., Lauthier, J. J., Cimino, R. O., & Uncos, A. (2015). *Experimental Evidence of Biological Interactions among Different Isolates of Trypanosoma cruzi from the Chaco Region*. 1–13.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119866>
- Ramírez, J. D., Hernández, C., Montilla, M., Zambrano, P., Flórez, A. C., Parra, E., & Cucunubá, Z. M. (2014). First Report of Human Trypanosoma cruzi Infection Attributed to TcBat Genotype. *Zoonoses and Public Health*, 61(7), 477–479.
<https://doi.org/10.1111/zph.12094>
- Ramírez, M., Ortiz, M. I., Guerenstein, P., & Molina, J. (2020). Novel repellents for the blood-sucking insects Rhodnius prolixus and Triatoma infestans, vectors of Chagas disease. *Parasites and Vectors*, 13(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04013-5>
- Reis-cunha, J. L., Rodrigues-luiz, G. F., Valdivia, H. O., Baptista, R. P., Mendes, T. A. O., Morais, G. L. De, Guedes, R., Macedo, A. M., Bern, C., Gilman, R. H., Lopez, C. T., Andersson, B., Vasconcelos, A. T., & Bartholomeu, D. C. (2015). Chromosomal copy number variation reveals differential levels of genomic plasticity in distinct Trypanosoma cruzi strains. *BMC Genomics*, 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1680-4>
- Reis-cunha, J. L., Valdivia, H. O., & Bartholomeu, D. C. (2018). *Gene and Chromosomal Copy Number Variations as an Adaptive Mechanism Towards a Parasitic Lifestyle in Trypanosomatids*. 87–97. <https://doi.org/10.2174/1389202918666170911161311>
- Reyes, M., Torres, Á., Esteban, L., Flórez, M., & Angulo, V. M. (2017). Riesgo de transmisión de la enfermedad de Chagas por intrusión de triatominos y mamíferos silvestres en Bucaramanga, Santander, Colombia. *Biomedica*, 37(1), 68–78.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3051>
- Rincón-Acevedo, C. Y., Parada-García, A. S., Olivera, M. J., Torres-Torres, F., Zuleta-

- Dueñas, L. P., Hernández, C., & Ramírez, J. D. (2021). Clinical and Epidemiological Characterization of Acute Chagas Disease in Casanare, Eastern Colombia, 2012–2020. *Frontiers in Medicine*, 8(July), 2012–2020. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.681635>
- Rodrigues-dos-santos, I., Melo, M. F., Castro, L. De, Hasslocher-moreno, M., Emmanuel, P., Brasil, A. A., & Id, O. C. M. (2018). *Exploring the parasite load and molecular diversity of Trypanosoma cruzi in patients with chronic Chagas disease from different regions of Brazil*. 1–19.
- Rodríguez-Monguí, E., Cantillo-Barraza, O., Prieto-Alvarado, F. E., & Cucunubá, Z. M. (2019). Heterogeneity of Trypanosoma cruzi infection rates in vectors and animal reservoirs in Colombia: A systematic review and meta-analysis. *Parasites and Vectors*, 12(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3541-5>
- Rodriguez, I. G., & Loaiza, J. R. (2017). *American trypanosomiasis , or Chagas disease , in Panama : a chronological synopsis of ecological and epidemiological research*. 1–16. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2380-5>
- Rojo-medina, J., Ruiz-matus, C., & Salazar-schettino, P. M. (2018). *Enfermedad de Chagas en México*. 605–612. <https://doi.org/10.24875/GMM.18004515>
- Rueda, K., Trujillo, J. E., Carranza, J. C., & Vallejo, G. A. (2014). Oral transmission of Trypanosoma cruzi: A new epidemiological scenario for Chagas' disease in Colombia and other South American countries. *Biomedica*, 34(4), 631–641. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i4.2204>
- Saldaña, A., Santamaría, A. M., Pineda, V., Vásquez, V., Gottdenker, N. L., & Calzada, J. E. (2018). *A darker chromatic variation of Rhodnius pallescens infected by specific genetic groups of Trypanosoma rangeli and Trypanosoma cruzi from Panama*. 1–6.
- Sales, P. A., Molina, I., Murta, S. M. F., Sánchez-Montalvá, A., Salvador, F., Corrêa-Oliveira, R., & Carneiro, C. M. (2017). Experimental and clinical treatment of Chagas

- disease: A review. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 97(5), 1289–1303. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0761>
- Salm, A., Krishnan, S. R., Collu, M., Danton, O., Hamburger, M., Leonti, M., Almanza, G., & Gertsch, J. (2021). Phylobioactive hotspots in plant resources used to treat Chagas disease. *IScience*, 24(4). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102310>
- Shender, L. A., Lewis, M. D., Rejmanek, D., & Mazet, J. A. K. (2016). Molecular Diversity of *Trypanosoma cruzi* Detected in the Vector *Triatoma protracta* from California, USA. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(1), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004291>
- Stewart, M., Gallego, C., & Saldarriaga, C. (2019). Chagas Disease: Chronic Chagas Cardiomyopathy. *Current Problems in Cardiology*, 100507. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2019.100507>
- Sturm, N. R., & Campbell, D. A. (2010). Alternative lifestyles: The population structure of *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica*, 115(1–2), 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.08.018>
- Teotônio, I. M. S. N., Dias, N., Hagström-Bex, L., Nitz, N., Francisco, A. F., & Hecht, M. (2019). Intestinal microbiota – A modulator of the *Trypanosoma cruzi*-vector-host triad. *Microbial Pathogenesis*, 137(April). <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103711>
- Tibayrec, M., & Ayala, F. J. (1988). *Isozyme Variability in Trypanosoma cruzi, The Agent of Chagas' Disease: Genetical, Taxonomical, and Epidemiological Significance* Author(s): Michel Tibayrenc and Francisco J. Ayala Source: 42(2), 277–292.
- Tibayrenc, M. (1998). Genetic epidemiology of parasitic protozoa and other infectious agents: The need for an integrated approach. *International Journal for Parasitology*, 28(1), 85–104. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(97\)00180-X](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(97)00180-X)
- Tomasini, N., & Diosque, P. (2015). Evolution of *Trypanosoma cruzi*: Clarifying

hybridisations, mitochondrial introgressions and phylogenetic relationships between major lineages. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 110(3), 403–413.

<https://doi.org/10.1590/0074-02760140401>

Uribarren T, 2018. Enfermedad de Chagas. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Ciudad de México, México.

Valença-Barbosa, C., Finamore-Araujo, P., Moreira, O. C., Vergara-Meza, J. G., Alvarez, M. V. N., Nascimento, J. R., Borges-Veloso, A., Viana, M. C., Liliuso, M., Miguel, D. C., Gadelha, F. R., Teixeira, M. M. G., & Almeida, C. E. (2021). Genotypic *Trypanosoma cruzi* distribution and parasite load differ ecotypically and according to parasite genotypes in *Triatoma brasiliensis* from endemic and outbreak areas in Northeastern Brazil. *Acta Tropica*, 222(May). <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.106054>

Vega, S., Cabrera, R., Álvarez, C. A., & Uribe-vilca, I. (2021). *Brief report clinical and epidemiological characteristics of cases of acute chagas disease in the peruvian amazon*. 38(1), 70–76.

Vieira, C. S., Waniek, P. J., Castro, D. P., Mattos, D. P., Moreira, O. C., & Azambuja, P. (2016). Impact of *Trypanosoma cruzi* on antimicrobial peptide gene expression and activity in the fat body and midgut of *Rhodnius prolixus*. *Parasites and Vectors*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1398-4>

Vizzoni, A. G., Varela, M. C., Sangenis, L. H. C., Hasslocher-Moreno, A. M., Do Brasil, P. E. A. A., & Saraiva, R. M. (2018). Ageing with Chagas disease: An overview of an urban Brazilian cohort in Rio de Janeiro. *Parasites and Vectors*, 11(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2929-y>

Volta, B. J., Bustos, P. L., Cardoni, R. L., De Rissio, A. M., Laucella, S. A., & Bua, J. (2016). Serum Cytokines as Biomarkers of Early *Trypanosoma cruzi* infection by Congenital Exposure . *The Journal of Immunology*, 196(11), 4596–4602.

<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502504>

- Waleckx, E., Gourbière, S., & Dumonteil, E. (2015). *Intrusive versus domiciliated triatomines and the challenge of adapting vector control practices against Chagas disease*. *110*(March), 324–338. <https://doi.org/10.1590/0074-02760140409>
- Waltmann, A., Willcox, A. C., Balasubramanian, S., Borrini Mayori, K., Mendoza Guerrero, S., Salazar Sanchez, R. S., Roach, J., Condori Pino, C., Gilman, R. H., Bern, C., Juliano, J. J., Levy, M. Z., Meshnick, S. R., & Bowman, N. M. (2019). Hindgut microbiota in laboratory-reared and wild *Triatoma infestans*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *13*(5), 1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007383>
- Zafra, G., Cesar, J., Jácome, J., Mara, A., & Isabel, C. (2011). Direct analysis of genetic variability in *Trypanosoma cruzi* populations from tissues of Colombian chagasic patients ☆. *Human Pathology*, *42*(8), 1159–1168. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.11.012>
- Zecca, I. B., Hodo, C. L., Slack, S., Auckland, L., Rodgers, S., Killets, K. C., Saunders, A. B., & Hamer, S. A. (2020). Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection and associated histologic findings in domestic cats (*Felis catus*). *Veterinary Parasitology*, *278*(October 2019), 109014. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.109014>
- Zingales. (2017). *Trypanosoma cruzi* genetic diversity : Something new for something known about Chagas disease manifestations , serodiagnosis and. *Acta Tropica*. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.09.017>
- Zingales. (2018). *Trypanosoma cruzi* genetic diversity: Something new for something known about Chagas disease manifestations, serodiagnosis and drug sensitivity. *Acta Tropica*, *184*(August 2017), 38–52. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.09.017>
- Zingales, B., Andrade, S., Briones, M., Campbell, D., Chiari, E., Fernandes, O., Guhl, F., Lages-Silva, E., Macedo, A., Machado, C., Miles, M., Romanha, A., Sturm, N.,

Tibayrenc, M., & Schijman, A. (2009). A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI.

Corrosion and Protection, 30(6), 432–436.

Zingales, Miles, M. A., Campbell, D. A., Tibayrenc, 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 The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature : Rationale , epidemiological relevance and research applications. *Infection, Genetics and Evolution*, 12(2), 240–253.

<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.12.009>

Zumaya-Estrada, F. A., Messenger, L. A., Lopez-Ordonez, T., Lewis, M. D., Flores-Lopez, C. A., Martínez-Ibarra, A. J., Pennington, P. M., Cordon-Rosales, C., Carrasco, H. V., Segovia, M., Miles, M. A., & Llewellyn, M. S. (2012). North American import? Charting the origins of an enigmatic *Trypanosoma cruzi* domestic genotype. *Parasites and Vectors*, 5(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-226>

Anexos

Anexos 1. Clasificación general de los artículos de la monografía.

Clasificación	Número de artículos	Porcentaje relativo
Generalidades	51	33.5 %
Distribución geográfica	12	7.9 %
Genética	13	8.6 %
Vectores y reservorios	38	25 %
Manifestaciones Clínicas	38	25 %
Total	152	100%

Anexos 2. Relación entre unidades discretas de tipificación del *T. cruzi* según su distribución geográfica, ciclo de trasmisión, vectores, reservorios y manifestaciones clínicas.

DTU	Ciclo de trasmisión	Vectores	Reservorios	Distribución geográfica	Manifestaciones clínicas
TcI	Ciclo doméstico, ciclo selvático, peridoméstico (Costales et al., 2015; Dorn et al., 2017; Jansen et al., 2015; Rueda et al., 2014)	<i>R. prolixus</i> , <i>R. pallescens</i> , <i>T. protracta</i> , <i>T. sanguisuga</i> , <i>T. dimidiata</i> , <i>R. ecuadoriensis</i> , <i>P. herreri</i> , <i>R. robustus</i> , <i>T. infestans</i> , <i>P. chinai</i> , <i>T. carrioni</i> , <i>Ps. arthuri</i> , <i>T. maculata</i> , <i>T. venosa</i> , <i>P. geniculatus</i> (Costales et al., 2015; Dorn et al., 2017; Giraldo et al., 2020; C. P. Herrera et al., 2015; Padilla et al., 2017; Polonio et al., 2021; Saldaña et al., 2018; Shender et al., 2016)	<i>Didelphis</i> , <i>Canis lupus familiaris</i> , <i>Felis silvestris catus</i> , pequeños roedores, <i>Procyon lotor</i> , <i>Mephitis mephitis</i> , (Curtis-Robles, Hamer, et al., 2018; Dumonteil et al., 2020; C. P. Herrera et al., 2015)	México, Panamá, Belice, Honduras, Costa Rica, Guatemala, Salvador, , Bolivia, Venezuela, Guayana Francesa, Perú, Chile, Ecuador, Colombia, Brasil y EE. UU. (Sur). (Abrás et al., 2017; Costales et al., 2015; Curtis-Robles, Auckland, et al., 2018; Dorn et al., 2017; Dumonteil et al., 2021; Garzón, 2018; Giraldo et al., 2020; Klotz et al., 2016; Padilla et al., 2017; Pronovost et al., 2020;	Fase indeterminada, acalasia esofágica, infección congénita, miocardiopatía chagásica crónica. (Cura et al., 2015; Hernández, Cucunubá, et al., 2016; Magalhães et al., 2015; Muñoz-San Martín et al., 2017; Pavia et al., 2018)

				Reyes et al., 2017; Rodriguez & Loaiza, 2017; Saldaña et al., 2018)	
TcII	Ciclo doméstico, ciclo selvático (Lisboa et al., 2015)	<i>P. herreri</i> , <i>T. infestans</i> (Padilla et al., 2017)	<i>Didelphis</i> spp, <i>Canis lupus familiaris</i> , <i>Leontopithecus rosalia</i> , <i>Leontopithecus chrysomelas</i> , <i>Philander</i> .sp (Curtis-Robles, Hamer, et al., 2018; Dumonteil et al., 2020; C. P. Herrera et al., 2015; Lisboa et al., 2015)	EE.UU. (Sur), Panamá, Perú, Chile, Colombia, Brasil (Brenière et al., 2016; C. P. Herrera et al., 2015; Lisboa et al., 2015; Zingales, 2017).	Fase crónica (insuficiencia o paro cardíacos súbito, cardio – digestivas), formas indeterminadas e infección congénita (Cura et al., 2015; Martins et al., 2015; Mateus et al., 2015; Nielebock et al., 2020; Rodrigues-dos-santos et al., 2018).
TcIII	Ciclo selvático (Dario et al., 2016)	<i>Triatoma gerstaeckeri</i> , <i>P. geniculatus</i> , <i>T. vitticeps</i> , <i>R. pictipes</i> , (Cura et al., 2015; Giraldo et al., 2020)	<i>Didelphis marsupialis</i> , <i>Dasybus novencinctus</i> , <i>Euphractus sexcinctus</i> , <i>Canis lupus familiaris</i> , <i>Galictis vittata</i> , <i>Galea spixii</i> , <i>Trinomys</i> sp, <i>Lycalopex vetulus</i> . (Barros et al., 2017; Martins et al., 2015).	Brasil (Dario et al., 2016)	Forma indeterminada, miocardiopatía chagásica crónica e infección congénita (Cura et al., 2015; Martins et al., 2015; Rodrigues-dos-santos et al., 2018)
TcIV	Ciclo selvático (Dario et al., 2016)	<i>Triatoma sanguisuga</i> , <i>T. protracta</i> , <i>T. dimidiata</i> , <i>P. geniculatus</i> , <i>P. lignarius</i> , <i>Triatoma lecticularia</i> , <i>P.herreri</i> (Cura et al., 2015; Dorn et al., 2017; Polonio et al., 2021; Shender et al., 2016)	<i>Didelphis</i> , <i>Procyon lotor</i> , pequeños roedores, <i>Mephitis mephitis</i> , <i>Sus scrofa</i> , <i>Philander</i> .sp, <i>Micoureus paraguayanus</i> , <i>Dasybus novencinctus</i> , <i>Monodelphis domestica</i> , <i>Oecomys mamorae</i> , <i>Trichomys laurentius</i> y <i>Trichomys fosteri</i> .	Brasil (Tc IV S), América del Norte (Tc IV N), México, Guayana Francesa, Belice (Cura et al., 2015; Dorn et al., 2017; Tomasini & Diosque, 2015)	Enfermedad aguda Chagas humana (Monteiro et al., 2012)

			(Barros et al., 2017; Curtis-Robles et al., 2016; C. P. Herrera et al., 2015)		
TcV	Ciclo doméstico (Cura et al., 2015; Hernández, Cucunubá, et al., 2016; Martínez-perez et al., 2016)	<i>T. sanguisuga</i> (Dumonteil et al., 2020)	<i>Canis lupus familiaris</i> (Curtis-Robles, Hamer, et al., 2018; Dumonteil et al., 2020)	Bolivia, Brasil, Argentina, Colombia y España (Abrás et al., 2017; Andrés et al., 2019; Hernández, Cucunubá, et al., 2016; Martínez-perez et al., 2016)	Manifestaciones e infecciones congénitas. (Cura et al., 2015; Monje-Rumi et al., 2020)
TcVI	Ciclo doméstico (Dumonteil et al., 2020, 2021; Pronovost et al., 2020).	<i>T. maculata</i> , <i>P. geniculatus</i> , <i>Ps. arthuri</i> (Giraldo et al., 2020)	<i>Canis lupus familiaris</i> , <i>Felis silvestris catus</i> (Curtis-Robles, Auckland, et al., 2018; Dumonteil et al., 2018, 2021)	EE. UU. (Sur), Panamá, Argentina, Brasil (Dumonteil et al., 2020; Pronovost et al., 2020)	Manifestaciones digestivas, miocardiopatía chagásica crónica, infecciones congénitas (Bizai et al., 2020; Cura et al., 2015; Monje-Rumi et al., 2020; Nielebock et al., 2020; Rodrigues-dos-santos et al., 2018).
TcBat	Ciclo selvático (Lima et al., 2015)		<i>Chiroptera</i> (Lima et al., 2015)	Brasil, Panamá Colombia y Ecuador (Lima et al., 2015)	