

## Unidades Discretas de Tipificación de *Trypanosoma cruzi*: una revisión sobre lo que se conoce hasta el momento en Bolivia

### Discrete Typing Units of *Trypanosoma cruzi*: a review of what is known so far in Bolivia

Pérez-Cascales Esdenka<sup>1, 2,\*</sup>, Tellería Jenny<sup>3</sup>

**RESUMEN:** *Trypanosoma cruzi* es el agente etiológico de la enfermedad de Chagas, es un parásito protozoo flagelado de la familia Trypanosomatidae, compuesto por una diversidad de cepas diferenciadas por características biológicas, bioquímicas y moleculares, llamadas DTUs “Discrete Typing Units”, *T. cruzi* I-VI y Tcbat. En Bolivia, este parásito es transmitido principalmente por medio de las heces infectadas del vector *Triatoma infestans*, el cual se distribuye en aproximadamente el 60% del territorio boliviano, también por transmisión congénita, transfusión de sangre, trasplante de órganos, transmisión oral como lo ocurrido en la Amazonía boliviana donde los triatomíneos implicados pertenecen al género *Rhodnius*. Actualmente en Bolivia se han reportado seis DTUs de *T. cruzi*: TcI circulando ampliamente en poblaciones de vectores domésticos y silvestres distribuidos en la región Andina, Chaco, Valles Interandinos, Trópico y Amazonía boliviana, así como también en reservorios y personas con Chagas, seguido de las DTUs TcII, TcV y TVI. En menor proporción se encuentra TcIII, aún no reportada en pacientes; y la DTU TcIV reportada solamente en un pequeño grupo de personas de Guayaramerín, no hay reportes de la DTU TcIV en vectores o en reservorios naturales. Se evidencia la presencia de infecciones mixtas en el vector y en pacientes con Chagas, y no se descarta la existencia de infecciones mixtas en los reservorios. No hay reportes de Tcbat. Existen estudios realizados sobre la detección y prevalencia de *T. cruzi*, sin embargo, son escasos los trabajos enfocados en la caracterización genética del parásito en triatomíneos, reservorios y hospederos en los diferentes ciclos de transmisión. La identificación de las DTUs de *T. cruzi* juega un papel importante dentro del contexto de la vigilancia epidemiológica de la enfermedad de Chagas que continúa siendo un problema de salud, para la cual no existe vacuna, no es erradicable, es crónica, causa discapacidad y puede producir la muerte.

**Palabras clave:** *Trypanosoma cruzi*, DTU, triatomino, Chagas, Bolivia

**ABSTRACT:** *Trypanosoma cruzi* is the etiological agent of Chagas disease, it is a flagellated protozoan parasite of the family Trypanosomatidae, composed of a diversity of strains differentiated by biological, biochemical and molecular characteristics, called DTUs “Discrete Typing Units”, *T. cruzi* I-VI and Tcbat. In Bolivia, this parasite is transmitted mainly through infected feces of the *Triatoma infestans* vector, which is distributed in approximately 60% of the Bolivian territory, also by congenital transmission, blood transfusion, organ transplant, oral transmission as what happened in the Bolivian Amazon where the triatomines involved belong to the genus *Rhodnius*. Currently in Bolivia, six DTUs of *T. cruzi* have been reported: TcI circulating widely in populations of domestic and wild vectors distributed in the Andean region, Chaco, Inter-Andean Valleys, Tropics and Bolivian Amazon, as well as in reservoirs and people with Chagas; followed by DTUs TcII, TcV and TVI. In a smaller proportion is TcIII, not yet reported in patients. DTU TcIV was reported only in a small group of people from Guayaramerín, there are no reports of DTU TcIV in vectors or natural reservoirs. The presence of mixed infections in the vector and in patients with Chagas is evident, and the existence of mixed infections in the reservoirs is not ruled out. There are no reports from Tcbat. There are studies carried out on the detection and prevalence of *T. cruzi*, however, there are few works focused on the genetic characterization of the parasite in triatomines, reservoirs and hosts in the different transmission cycles. The identification of *T. cruzi* DTUs plays an important role within the context of epidemiological surveillance of Chagas disease, which continues to be a health problem, for which there is no vaccine, it is not eradicable, it is chronic, causes disability and can cause death.

**Keywords:** *Trypanosoma cruzi*, DTU, Triatomine, Chagas, Bolivia

<sup>1</sup>Laboratorio de Diagnóstico e Investigación BIOSCIENCE SRL., Santa Cruz, Bolivia.

<sup>2</sup>Universidad Católica Boliviana “San Pablo”, Santa Cruz, Bolivia.

<sup>3</sup>Institut de recherche pour le développement, IRD, Francia.

**Correspondencia:** esden.biogen@gmail.com - ARK CAICYT:

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7354-5499>

## INTRODUCCIÓN

*Trypanosoma cruzi* es un protozoo flagelado agente causal de la enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana, zoonosis que produce lesiones muy debilitantes en el corazón, tracto intestinal y puede llegar a ser mortal (Noireau, 1999; Noireau et al., 2009). Esta enfermedad es endémica y prevalente en 21 países de América Latina, sin embargo, cada vez se detecta más en otros países y continentes. En todo el mundo hay aproximadamente 7 millones de personas que padecen la enfermedad de Chagas y se presentan 10.000 muertes cada año; actualmente se considera que hay unos 75 millones de personas en riesgo de infección (OPS, 2023).

En Bolivia la primera notificación de “vinchucas” (nombre común utilizado para referirse a los triatomíneos) infectadas por *T. cruzi* fue realizada en 1916 y los primeros casos humanos fueron diagnosticados en 1943. Más del 60% del territorio boliviano es endémico, los Valles Andinos y el Chaco son las áreas más infestadas y cerca del 20% de la población estaría infectada, convirtiéndose en la mayor tasa de infección de América Latina (Noireau, 1999; Carvajal-Tapia y Sossa-Quiroga, 2017). En el año 2022 la población más afectada de Bolivia por la enfermedad de Chagas fueron los mayores de 15 años donde la prevalencia de la enfermedad crónica fue del 19,2% (Programa Nacional de ETVs, 2023). De los 336 municipios que tiene Bolivia, 155 han sido reportados como endémicos para Chagas, principalmente en los valles interandinos de los departamentos de Cochabamba (41 municipios), La Paz (24 municipios), Potosí (21 municipios), Tarija (10 municipios), Chuquisaca (29 municipios) y Santa Cruz (30 municipios), y la región ecológica del Chaco que conforman parte de los departamentos de Chuquisaca, Tarija y Santa Cruz (Programa Nacional de ETVs, 2023).

*Trypanosoma cruzi* es transmitido a los hospederos mamíferos principalmente por las heces infectadas de los triatomíneos que colonizan el hábitat humano, siendo *Triatoma infestans* (Fig. 1) el vector principal de la enfermedad de Chagas en Bolivia (Noireau et al., 2009; Brenière et al., 2012). Este tipo de transmisión se observa mayormente en las zonas rurales (Noireau, 1999), aunque también se han descrito en zonas urbanas con transmisión activa por lo que en Bolivia no se limitaría a zonas rurales (Medrano-Mercado et al., 2008).

Actualmente en las Américas se observa infestación urbana por *T. infestans* y ésta se encuentra asociada a materiales de construcción y a la presencia de animales domésticos lo cual permite mantener al vector y la transmisión del parásito en el entorno urbano (Provecho et al., 2021; Carbajal de la Fuente



**Figura 1.** Especímenes de *Triatoma infestans* colectados en 2015 en el Municipio de Saipina (Departamento de Santa Cruz, Bolivia)

La infección también puede ser adquirida por transfusión de sangre, trasplante de órganos, vía oral, transmisión congénita y por accidentes de laboratorio (Pellecer Zehntner, 2011; Brenière et al., 2012). Actualmente no hay vacunas para la enfermedad de Chagas y el tratamiento está basado en el uso del Benznidazol el cual actúa dañando el ADN mitocondrial del parásito, y el Nifurtimox que induce al estrés oxidativo, inhibiendo el crecimiento de los parásitos (Rassi et al., 2010; Peña-Callejas et al., 2022).

### Aspectos bioecológicos de *T. cruzi*

*Trypanosoma cruzi* pertenece al orden Kinetoplastida que incluye flagelados provistos de un kinetoplasto conteniendo una red fibrosa de ADN, familia Trypanosomatidae, género *Trypanosoma*. Integra la sección “Stercoraria” conformada por tripanosomas que desarrollan la forma infectante en el tracto digestivo del vector y contaminan al mamífero por las deyecciones de estos insectos (Noireau, 1999; Gonçalves Santana, 2013). El subgénero *Schizotrypanum* reúne los tripanosomas que se multiplican en los vertebrados por vía intracelular, de ahí que el nombre taxonómico completo es *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* (Noireau, 1999; OMS, 2002; Pellecer Zehntner, 2011).

Este parásito se originó en áreas silvestres del continente americano, de donde evolucionó hacia el ciclo doméstico de la infección a través de procesos ecológicos y permanece a través del ser humano, vectores triatomíneos y mamíferos naturalmente infectados (Noireau, 1999). Es un parásito intracelular que presenta en su ciclo tres formas morfológicas: epimastigote, tripomastigote (metacíclico y sanguíneo) y amastigote (Teixeira, 2012; Ruiz Aguilar, 2015). Los tres estadios en el ciclo de vida del parásito se identifican por la posición en que se encuentra el kinetoplasto en relación con el núcleo (Peña-Callejas et al., 2022).

El ciclo inicia cuando un triatomino infectado succiona sangre del mamífero conteniendo tripomastigotes sanguíneos. Los tripomastigotes se transforman en epimastigotes que viven en el intestino medio del insecto donde permanecen toda su vida reproduciéndose continuamente. Los epimastigotes que pasan al intestino posterior se transforman en tripomastigotes metacíclicos que son infecciosos y salen en las deyecciones (Noireau, 1999), que son liberadas cerca del sitio de la picadura. Los tripomastigotes metacíclicos penetran en el hospedero a través de la herida o a través de las mucosas (Pellecer Zehntner, 2011; Ruiz Aguilar, 2015). El proceso de diferenciación que ocurre a lo largo del intestino del vector se llama metaciclogénesis (Peña-Callejas et al., 2022). Generalmente dura entre 15 - 60 días el ciclo completo de *T. cruzi* en el triatomino (Noireau, 1999).

Dentro del hospedero, los tripomastigotes metacíclicos invaden las células nucleadas cerca del lugar de la inoculación, donde se diferencian en amastigotes intracelulares, estos se multiplican por fisión binaria y cuando ocupan el citoplasma celular, se diferencian en tripomastigotes que se liberan en los espacios intercelulares, la linfa y finalmente a la circulación sanguínea como tripomastigotes sanguíneos (Ruiz Aguilar, 2015). Los tripomastigotes no se dividen, necesitan invadir nuevas células nucleadas y completar un nuevo ciclo intracelular para dividirse como amastigotes. Estos tripomastigotes infectan células de una gran variedad de tejidos incluyendo macrófagos y células del intestino, sistema nervioso central, músculo liso o tejido adiposo (Ruiz Aguilar, 2015). Estudios en genética de poblaciones sugieren que la clonalidad es un modo importante de propagación de las poblaciones naturales de *T. cruzi* (Tibayrenc et al., 1986; Tibayrenc et al., 1991), es probable que se produzcan eventos de reproducción sexual y recombinación lo cual genera la gran diversidad genética que presenta este parásito (Gaunt et al., 2003; Brenière et al., 2016).

Originalmente, la infección por *T. cruzi* era exclusivamente una zoonosis que afectaba a numerosos triatominos silvestres y animales salvajes en focos naturales, de los cuales estaban ausentes los humanos y los animales domésticos. Como resultado de desequilibrios ecológicos llevando algunas especies de triatominos a un proceso de domesticación, la enfermedad de Chagas se propagó también al ambiente domiciliario y peridomiciliario, afectando al ser humano y animales domésticos (Noireau, 1999).

### Unidades Discretas de Tipificación (DTU, “Discrete Typing Units”)

*Trypanosoma cruzi* está compuesto por una diversidad de linajes diferenciados por características biológicas, bioquímicas y moleculares, que circulan

**Tabla 1. Nomenclatura intraespecífica de *Trypanosoma cruzi*.**

DTU	Abreviación	Nomenclatura anterior
T. cruzi I	TcI	T. cruzi I; DTU I
T. cruzi II	TcII	T. cruzi II; DTU IIb
T. cruzi III	TcIII	Z3/Z1 ASAT; Z3-A, DTU IIc; T. cruzi III
T. cruzi IV	TcIV	Z3; Z3-B; DTU IIa
T. cruzi V	TcV	Bolivian Z2; rDNA 1/2; clonot 39; DTU IId
T. cruzi VI	TcVI	Paraguayan Z2; Zymodeme B; DTU IIe
T. cruzi VII	Tcbat	

Fuentes: Zingales et al., 2009; Roman Maldonado, 2014; Zingales, 2018.

entre el ser humano, vectores y reservorios, tanto domésticos como silvestres. La gran variabilidad genética y biológica posiblemente esté relacionada a la severidad con que se presenta la enfermedad (Guzmán-Marín et al., 1999) y a las características del hospedero y el ambiente (Peña-Callejas et al., 2022). Esta gran variabilidad ha permitido establecer parámetros para su clasificación y taxonomía, condición necesaria para su estudio y control. Hasta la fecha se han propuesto numerosos protocolos para este fin, así como el desarrollo y evaluación de nuevas estrategias de genotipificación mediante PCR en Tiempo Real para la identificación de las DTUs en muestras de sangre (Guzmán-Marín et al., 1999; Muñoz-San Martín et al., 2017) y secuenciación de nueva generación.

Una DTU es una colección de stocks de *T. cruzi* que están más estrechamente relacionadas entre sí que con otros stocks cuando son caracterizados con marcadores genéticos, moleculares o inmunológicos (Zingales et al., 2009), definidos como un conjunto de aislados que son genéticamente semejantes y que pueden ser identificados por marcadores moleculares (Gonçalves Santana, 2013). Se han establecido algunos acuerdos generales basados en las evidencias disponibles: la evolución de las diferentes DTUs ha sido básicamente clonal, con algunos intercambios genéticos antiguos y eventos de recombinación e hibridación que han tenido un impacto importante en la generación de diversidad genética dentro de este taxón (Tibayrenc et al., 1986; Noireau et al., 2009; Zingales et al., 2009; Ceballos, 2010; Brenière et al., 2016). Anteriormente se clasificaban en seis “Unidades Discretas de Tipificación” (DTU), *T. cruzi* I-VI (Zingales et al., 2009), donde los linajes de TcII, TcV, y TcVI predominan en ambientes domésticos; TcIII, TcIV predominan en ambientes silvestres (Zingales et al., 2012), y una séptima DTU denominada Tcbat (Zingales, 2018), reportada en murciélagos (Gonçalves Santana, 2013) (Tabla 1), todos identificables mediante protocolos de genotipado reproducibles (Zingales y 15

Bartholomeu, 2022). Actualmente se sostiene que *T. cruzi* se replica por fisión binaria y los avances en la secuenciación del genoma completo demuestran que tiene capacidad de intercambio genético con potencial para generar nuevos genotipos (Zingales y Bartholomeu, 2022).

Existen dos modelos del origen de los DTUs híbridos de *T. cruzi*: “Modelo de dos hibridaciones” y “Modelo de los tres ancestros”. El primero postula una hibridación antigua entre TcI y TcII, que generó a TcIII y TcIV, seguido de una hibridación entre TcII y TcIII que generó a TcV y TcVI. El segundo modelo, en cambio, postula que TcI, TcII y TcIII son linajes ancestrales, y que dos intercambios genéticos recientes entre TcII y TcIII generaron a TcV y TcVI (Zingales et al., 2012). Ambos modelos involucran dos eventos de hibridación, pero se diferencian. TcV y TcVI son producto de una única hibridación incorporando alelos de TcI adquiridos vía TcIII o progenie de dos hibridaciones excluyendo a TcI (Zingales et al., 2012). Actualmente se acepta que el intercambio genético tiene un fuerte impacto en las características evolutivas y epidemiológicas del parásito; la secuenciación del genoma completo reveló la existencia de variabilidad genética intra-DTU (Zingales y Bartholomeu, 2022).

Linajes genéticamente diferentes de *T. cruzi* pueden parasitar órganos distintos en el ser humano (OMS, 2002; Pellecer Zehntner, 2011). Asimismo, las cepas de *T. cruzi* presentan diferentes grados de sensibilidad a los agentes quimioterapéuticos. Se ha descrito resistencia natural al Benznidazol y al Nifurtimox (OMS, 2002; Pellecer Zehntner, 2011;) y se ha demostrado que TcI presenta resistencia al Benznidazol y al Itraconazol, mientras que TcII resultó más susceptible a ambas drogas (Toledo et al., 2003; Ihle Soto, 2014).

La caracterización molecular de los diferentes aislamientos de *T. cruzi* ha permitido abrir caminos hacia la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos y pruebas diagnósticas más específicas que contribuyan a mitigar la enfermedad de Chagas (Guhl, 2013). Para entender el comportamiento epidemiológico y clínico de la enfermedad es necesario caracterizar los linajes de *T. cruzi* de las diferentes áreas geográficas (Barrera-Pérez et al., 2001; Peña-Callejas et al., 2022). Sin embargo, aún se desconoce el rol que juega la diversidad genética en los escenarios clínicos de las diferentes regiones endémicas (Cura y Schijman, 2013).

Es así que en este artículo se presenta una revisión de las DTUs de *T. cruzi* circulantes en Bolivia, tanto en el vector como en sus reservorios y hospederos. Para esto se realizó una búsqueda de información en plataformas digitales de acceso abierto y una recopilación de los estudios publicados hasta el

el buscador Google Académico y repositorios digitales de universidades bolivianas. Se exponen también algunas consideraciones acerca de algunos aspectos biológicos, ecológicos y genéticos del parásito.

### Vectores transmisores de *T. cruzi*

Los vectores de la enfermedad de Chagas son los triatominos, insectos hemípteros de la familia Reduviidae, subfamilia Triatominae caracterizados por su hábito hematófago. Al momento se reconocen 154 especies actuales y tres fósiles, distribuidas en 18 géneros y cinco tribus (Zhao et al., 2021; Gil-Santana et al., 2022), de las cuales aproximadamente 110 especies están distribuidas en el nuevo mundo (Noireau, 1999; Noireau y Gorla, 2010; Gonçalves Santana, 2013; Peña-Callejas et al., 2022). En Bolivia se han identificado 18 especies de triatominos, la mayoría con amplia distribución en distintas regiones biogeográficas (Programa Nacional de ETVs, 2023), a las cuales se suman tres especies endémicas: *Triatoma boliviana* (Martinez et al., 2007), *Rhodnius micki* (Zhao et al., 2021) y *Panstrongylus noireau* (Gil-Santana et al., 2022).

El ciclo de vida de todas las especies de triatominos comprende una metamorfosis incompleta que incluye desde el huevo, cinco estadios ninfales hasta desarrollar el adulto, proceso que demora al menos seis meses. Estos insectos pueden infectarse con *T. cruzi* en cualquier estadio posterior a la eclosión, ya sea por consumo de sangre infectada de mamíferos, por canibalismo o por coprofagia entre triatominos (Noireau et al., 2009).

Estos vectores son por lo general de hábitos nocturnos, y durante el día permanecen en acinesia (sin movimiento) en sus refugios protegiéndose de la radiación y altas temperaturas, aunque en condiciones adversas pueden salir a alimentarse durante el día. Cuando pican a las personas lo hacen durante la noche, las picaduras son indoloras porque la saliva de los triatominos tiene acción anestésica y anticoagulante (Peña-Callejas et al., 2022). Son múltiples las variables que influyen en su ciclo de vida, entre ellas la temperatura, la humedad y las condiciones nutricionales juegan un papel importante (Noireau, 1999). La tolerancia de los triatominos a una gran diversidad de ambientes favorece su amplia distribución en el continente americano (Peña-Callejas et al., 2022).

Todas las especies de triatominos vectores fueron originalmente silvestres manteniendo un ciclo enzoótico en una variedad de ecotopos terrestres o arbóreos; la incursión del ser humano a los ambientes naturales de los triatominos ha favorecido la domiciliación de algunas especies, estableciendo colonias y constituyéndolos en vectores de la enfermedad de Chagas en los seres humanos



**Figura 2.** Gallineros colindantes con el medio silvestre, ofrecen fuente de alimentación para los triatominos y sitios para la colonización de ambientes peridomésticos, a) municipio de Saipina; b) municipio de Montero.

(Zingales y Bartholomeu, 2022). Los géneros más importantes desde el punto de vista epidemiológico para la transmisión de *T. cruzi* son *Triatoma*, *Rhodnius* y *Panstrongylus* (Dujardin et al., 2002; Peña-Callejas et al., 2022). La virulencia del parásito puede estar asociada con la especie de vector existente en cada región, por ello, conocer la distribución y la biología de los vectores en distintas regiones es de importancia crucial para diseñar programas de control (Peña-Callejas et al., 2022).

Se considera que *T. infestans* (Fig. 1) es originario de los valles andinos (Noireau, 1999; Noireau et al., 2009), tiene una amplia distribución en los países del Cono Sur: Bolivia, Chile, Perú, Argentina, Paraguay, Uruguay y Brasil. En Bolivia *T. infestans* es el principal vector domiciliado en seis de los nueve departamentos: La Paz, Cochabamba, Santa Cruz, Tarija, Chuquisaca y Potosí (Programa Nacional de ETVs, 2023), el cual presenta una alta tasa de infección, cerca del 30% (Pérez et al., 2013). También se han encontrado focos silvestres en el valle andino de Cochabamba, en los Andes y en las tierras bajas de la ecorregión del Gran Chaco (Noireau, 1999; Brenière et al., 2012). Las zonas altas superiores a los 3500 msnm y los llanos tropicales con temperaturas muy altas y húmedas

serían una barrera para la extensión del área de transmisión del parásito en Bolivia (Noireau, 1999).

En los focos silvestres detectados en dos valles andinos del departamento de La Paz, en el norte de la ecorregión Bosques Secos Interandinos las tasas promedio de infección de *T. infestans* evaluadas por microscopía fueron de 44,1% y 59,5%, mientras que en los departamentos de Cochabamba y Potosí (Bosques Secos Interandinos y Prepuna) las tasas de infección fueron de 31,9% y 16,6% (Brenière et al., 2012). Sin embargo, en la ecorregión del Gran Chaco las tasas de infección fueron más bajas (11,7%) que en las otras ecorregiones (Brenière et al., 2012).

En la región del Chaco cruceño *T. infestans* presentó un 37,6 % de infección natural por *T. cruzi*, posterior a la fumigación de las viviendas este porcentaje disminuyó hasta un 15 % concomitantemente con la disminución del porcentaje de infestación domiciliar. En la misma región se demostró la existencia de infecciones mixtas, fenómeno que podría influir sobre el grado de severidad con que se presenta la enfermedad en las personas (Noireau, 2009).

Salm y Gertsch (2019) estudiaron la percepción cultural hacia los triatominos y la enfermedad de Chagas en cinco regiones de Bolivia, colectaron un total de 170 *T. infestans* de las viviendas y encontraron que el porcentaje de infección de los insectos fue variable por localidad, sin embargo, el 71,9% de los triatominos colectados en la región del Chaco estaban infectados con *T. cruzi* mostrando que la transmisión es hiperendémica en las comunidades indígenas de esta zona.

*Triatoma sordida* posee significancia epidemiológica como vector de *T. cruzi* por su amplia distribución y su tendencia a invadir ambientes domésticos. Aunque generalmente se lo encuentra en ambientes silvestres, puede llegar a formar colonias en el peridomicilio y es considerado como posible sustituto de *T. infestans* en la transmisión de *T. cruzi* (Noireau et al., 1999).

En el departamento de Santa Cruz se ha encontrado infección natural por *T. cruzi* en *T. sordida* colectados de viviendas de varias localidades de la provincia Velasco, el 21,4% de los insectos analizados se encontraban infectados. A pesar de su aptitud para domiciliarse *T. sordida* es todavía considerada un vector secundario de la enfermedad de Chagas, quizás debido a que no forma grandes colonias domésticas (Noireau et al., 1999). Previo a este estudio Brenière et al. (1998) ya habían reportado la presencia de *T. sordida* en el noreste de la ciudad de Santa Cruz, y notaron un predominio de TcI en los insectos y TcV en los mamíferos de la misma zona.

En el año 2019 se llevó a cabo un estudio en el Barrio Montegrande, Municipio de Montero (Santa Cruz) con el objetivo de verificar la presencia e

incursión de *T. sordida* en las viviendas. El 7,7% de los insectos del intradomicilio resultaron positivos para *T. cruzi* correspondientes al grupo de DTUs TcII/TcV/TcVI mediante PCR multiplex mini-exón; este grupo se encuentra mayormente distribuido en el ciclo doméstico (Pérez et al., 2019, datos no publicados). La información sobre *T. sordida* y el riesgo de transmisión de *T. cruzi* a las personas en Bolivia aún es escasa.

En la Amazonía boliviana se han reportado brotes de la enfermedad de Chagas por transmisión oral asociados a la ingesta de jugos o extractos de vegetales presuntamente contaminados con triatomos infectados triturados o con sus deyecciones, en las cuales están involucradas especies del género *Rhodnius* por su asociación con las palmeras (Durán et al., 2012; Condori Poma, 2018). El primer brote reportado por transmisión oral fue en octubre de 2010 en la Comunidad de San Miguel, Municipio Guayaramerín, departamento del Beni, donde identificaron 14 casos de Chagas agudo, confirmados y relacionados con el consumo de jugo de "majo", fruto de la palmera *Oenocarpus bataua*. No se encontraron triatomos en las viviendas y en el trapeo silvestre se colectaron individuos de la especie *R. robustus* detectándose infección natural por *T. cruzi* TcI (Durán et al., 2012; Durán Toledo, 2021).

Durán et al. (2012) mencionan también que existen evidencias de domiciliación por parte de *Rhodnius stali* y la existencia de un primer caso autóctono de Chagas agudo en el Municipio de Alto Beni en la Provincia Sud Yungas de La Paz, zona libre de *T. infestans*; reportan la incursión de *R. stali* en las viviendas y otras tres especies silvestres de triatomos en muy poca cantidad; estos insectos presentaron el 5,8% de infección natural por *T. cruzi*. La seropositividad para Chagas en la población fue de 3%. Mediante ese estudio se confirmó el proceso de domiciliación y el papel de *R. stali* como vector en el primer foco emergente de enfermedad de Chagas en esa región. Durán Toledo (2021) refiere haber comprobado el rol vectorial de *R. stali*, estando esta especie en un avanzado proceso de domiciliación, principalmente en comunidades pequeñas y dispersas, que estarían más cercanas con el medio selvático con presencia de palmeras y la invasión al medio peridoméstico de animales silvestres como los marsupiales.

El principal obstáculo para la eliminación de *T. infestans* deriva de las poblaciones de triatomos peridomésticos debido a la reducida efectividad de los piretroides y también a la presencia de poblaciones silvestres que pueden colonizar el medio antropizado (Noireau et al., 2005; Pérez-Cascales et al., 2020). En la región del Gran Chaco, la principal causa de reinfestación de las viviendas por *T. infestans* es la proximidad de las comunidades a los hábitats

silvestres, lo cual facilita la existencia de poblaciones peridomésticas reemergentes, siendo esta una importante fuente de dispersión del vector (Brenière et al., 2013). Por otra parte, la resistencia a los insecticidas es una de las causas más significativas de la reinfestación de las viviendas por *T. infestans*, así como la incursión de triatomos silvestres (Noireau et al., 2005; Noireau, 2009; Pérez-Cascales et al., 2020).

El Programa Nacional de Enfermedades Transmitidas por Vectores (ETVs) del Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia (2023) menciona que en el año 1999 se registró el mayor valor en el índice de infestación de vivienda por *T. infestans* (55%), presentando una reducción exponencial para el año 2019 (1,0%). En los años 2020 y 2021 hubo un ligero incremento (1,2% y 1,8%) a diferencia de los demás años y para el año 2022 el índice de infestación de vivienda fue de 1,3%.

En Bolivia, *T. cruzi* I es el linaje más antiguo y extendido, presente en una variedad de clinas ecológicas (Messenger et al., 2015). Los análisis de genética de poblaciones parasitarias han puesto en evidencia la infección de las poblaciones andinas silvestres de *T. infestans* mayormente por la DTU TcI y marginalmente por TcIII, las poblaciones domésticas reinfestantes en el Chaco resultaron infectadas por cinco DTUs (Brenière et al., 2012). Asimismo, en el Chaco cruceño (región del Izoceño), se demuestra la presencia de las DTUs TcI, TcII/TcV/TcVI, TcIII/TcIV e infecciones mixtas en una cantidad mínima de vectores mediante PCR Multiplex mini-exón. Los análisis de la secuencia parcial del gen *Gpi* de *T. cruzi* en el mismo estudio indican la presencia de TcI, TcII, TcIII e híbridos TcV y TcVI (estos híbridos no fueron iguales a las secuencias de referencias correspondientes para TcV y TcVI) (Pérez et al., 2013).

Messenger et al. (2015), analizaron genéticamente 199 aislados de TcI de triatomos silvestres y hospederos mamíferos de cinco localidades de los departamentos de Cochabamba, Potosí y Beni, para proporcionar información sobre las bases biogeográficas de la diversificación de *T. cruzi*. Dichos autores identificaron tres ciclos distintos de transmisión de parásitos selváticos: uno en las tierras altas, compuesta de cepas homogéneas asociados a roedores terrestres, y dos grupos muy diversos que circulan entre mamíferos arbóreos y triatomos en tierras bajas; mencionan que la diversidad genética del parásito está dividida principalmente por ecotopo y la distribución de las cepas de las tierras altas refleja movimientos migratorios humanos. Jurado Castro (2015) realizó un estudio para entender mejor la diversidad, estructura genética y el modo de reproducción de poblaciones de cepas silvestres, utilizando marcadores genéticos nucleares y mitocondriales: se analizaron 80 cepas silvestres

de *T. cruzi* (Tcl) procedentes de seis pequeñas áreas geográficas de los departamentos de Cochabamba y La Paz, evidenciando una notable diversidad genética en el total de las poblaciones. Se observaron dos tipos de propagación del parásito (recombinación y replicación clonal) y una fuerte estructuración y diferenciación genética entre las poblaciones, por lo cual concluyó sobre la existencia de alternancia entre clonalidad y sexualidad entre cepas de Tcl en entornos silvestres donde *T. infestans* es el vector, mostrando que el parásito puede cambiar de estrategia de propagación adoptando diferentes mecanismos según criterios que todavía falta determinar. Las diferencias observadas en las poblaciones de cepas silvestres pueden deberse a los factores geográficos que limitan el flujo genético entre poblaciones (Jurado Castro, 2015).

En el Trópico del departamento de Cochabamba, siguiendo una metodología basada en la vigilancia entomológica con participación comunitaria, se encontraron 21 triatominos adultos de las especies *P. geniculatus* y *R. robustus* procedentes de viviendas y del Hospital del municipio de Villa Tunari, de los cuales 12 se encontraban infectados naturalmente con *T. cruzi*. Las DTUs identificadas fueron Tcl y TcIII en *P. geniculatus* y solo Tcl en *R. robustus*. Estos resultados revelan la vulnerabilidad de las comunidades locales de una región que no es considerada endémica (Rojas-Cortez et al., 2016).

En otro estudio realizado en Santa Cruz, municipio de Saipina (cantones Oconi, Chilón y Saipina), se analizó el perfil entomológico y parasitológico en las viviendas para identificar los posibles orígenes de reinfestación por *T. infestans*. El 54,4% de las viviendas estaban infestadas por *T. infestans*, de los cuales el 24% estaban infectados con *T. cruzi*. El grupo de DTUs más abundante y distribuido ampliamente fue TcII/TcV/TcVI con 83,3%, Tcl y TcIII/TcIV con 10,4% y se reportaron infecciones mixtas (4,2%) (Pérez-Cascales, 2018).

En el municipio de Mecapaca, La Paz, se capturaron 91 especímenes de *T. infestans*; en las áreas silvestres de Huayhuasi el 50% estuvo infectado naturalmente con *T. cruzi*, mientras que en el peridomicilio de Huajchilla distante solo 20 km desde La Paz solo el 16% estuvo infectado; en este estudio se identificó la DTU Tcl (Zapata-Saavedra et al., 2019).

Revollo et al. (2020) colectaron en seis regiones de la Amazonía boliviana (Riberalta, Cobija, Guayamerín, San Joaquín, Trinidad y San Borja), 322 triatominos de las especies *R. stali*, *R. robustus* y *R. montenegrensis*, esta última reportada por primera vez en Bolivia. Dichos autores encontraron infección natural por *T. cruzi* DTU Tcl y *T. rangeli*, y en algunas muestras detectaron ambos parásitos. El riesgo de

la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas en la Amazonía boliviana es alto por la presencia de vectores infectados con *T. cruzi* en palmeras de motacú cuyas ramas son utilizadas para los techos de las viviendas principalmente de los pueblos indígenas amazónicos.

En un estudio más reciente en la región de Lagunillas (Cordillera, Santa Cruz), mediante "búsqueda activa" en ocho comunidades, se capturó un total de 1640 *T. infestans* en viviendas. La prevalencia total de infección natural fue de 4,99%, variando entre las comunidades. En cuanto a las DTUs detectadas la prevalencia global fue 3% para DTU Tcl, 1,64% para el grupo TcII/TcV/TcVI y 0,23% para el grupo TcIII/TcIV, indicando una transmisión más doméstica que silvestre (Vergara Prado, 2022).

### Reservorios naturales de *T. cruzi*

Son reservorios de *T. cruzi* mamíferos silvestres especialmente de tamaño pequeño y mediano, así como también mamíferos domésticos. Alrededor de 180 especies silvestres y domésticas de mamíferos fueron encontradas naturalmente infectadas por *T. cruzi* (Durán Toledo, 2021). Perros, roedores y comadrejas (Didelphidae) constituyen los reservorios más importantes en el ciclo peridoméstico, mientras que en el ciclo silvestre esta función es desempeñada por armadillos y comadrejas (Noireau, 1999), murciélagos, carnívoros, roedores y primates (Zingales y Bartholomeu, 2022).

Las aves, anfibios y reptiles son refractarios a este hemoflagelado por incompatibilidad antigénica, ausencia de reconocimiento y señalización celular, así como niveles inadecuados de temperatura sistémica. Tanto reptiles como aves constituyen la fuente sanguínea primaria en algunos ecosistemas para los triatominos vectores de *T. cruzi*, lo cual abre la frontera de procesos evolutivos no considerados hasta ahora (Herrera, 2010) (Fig. 2).

La importancia del reservorio en el ciclo de *T. cruzi* depende de la especie, ecotopo (silvestre, peridoméstico o doméstico), capacidad de dispersión, densidad, distribución geográfica, contacto con vectores, preferencias alimenticias de los vectores y relaciones parásito-hospedero; los buenos hospederos presentan una parasitemia alta y soportan la infección sin efectos nefastos (Noireau, 1999).

Varias especies pueden adquirir la infección por vía oral, a través de la ingestión de insectos infectados. Se sabe que la vía oral predomina para roedores y marsupiales quienes presentan hábitos insectívoros. También la infección por esta vía fue demostrada en perros (Noireau, 1999) y en primates neotropicales (Durán Toledo, 2021). Una vez infectado el mamífero, dependiendo de la especie, ejerce diferentes presiones

evolutivas sobre el parásito, lo cual determina la selección de las subpoblaciones, por lo tanto, cada especie hospedera desempeña un papel diferente dentro de la transmisión de *T. cruzi* en distintos hábitats y biomas (Zingales y Bartholomeu, 2022).

Se han reportado asociaciones preferenciales entre mamíferos silvestres y las DTUs de *T. cruzi*, como por ejemplo entre comadreja y la DTU TcI, armadillos y la DTU TcIII, murciélagos y las DTUs TcBat, TcI y TcII, primates no humanos con las DTUs TcI, TcII y TcIV, no obstante, pueden adquirir otras DTUs y desarrollar coinfecciones (Zingales y Bartholomeu, 2022).

### Prevalencia y tipificación de DTUs de *T. cruzi* en poblaciones humanas

Si bien la información publicada en Bolivia sobre la prevalencia y detección de las DTUs de *T. cruzi* en los triatomíneos vectores y reservorios es escaso, son más escasos aún en la línea del tiempo los estudios realizados en pacientes con Chagas. En un estudio realizado en "Huayrakhasa", una zona periurbana de la ciudad de Cochabamba, se determinó un 5,6% de seropositividad en el total de los niños estudiados, siendo los de recursos económicos más bajos los que presentaron mayor seropositividad (Revollo et al., 1997). Noireau (1999) menciona que en el Chaco cruceño se estima una prevalencia de la enfermedad de Chagas del 70%. En el Municipio de Anzaldo, Cochabamba, la prevalencia de la enfermedad de Chagas fue de 39%, siendo el vector principal *T. infestans*, observándose que la prevalencia registraba datos superiores a las medias nacionales (Muñoz-Vera et al., 2004).

En Yacuiba, sur de Bolivia, se obtuvo una prevalencia de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas del 42,2%, y se estimó que la transmisión congénita afectaba al 6% de las madres infectadas, generando una tasa de incidencia del 2,6% entre los recién nacidos (Salas et al., 2007). Por otro lado, en zonas urbanas como Valle Hermoso y Temporal en Cochabamba se encontró una alta seropositividad en niños de entre cinco y 13 años para ambas zonas (25% y 19%), demostrando así que la infección por *T. cruzi* debería ser considerada también un problema de salud urbano (Medrano-Mercado et al., 2008). De igual manera en Cochabamba en un estudio realizado el 2014 en el Hospital de Capinota, la prevalencia de la enfermedad de Chagas en un grupo etario de 15 a 45 años fue de 1,65% (López Terán y Toledo Cadario, 2015).

Kaplinski et al. (2015) estudiaron a 1.696 mujeres y a sus bebés provenientes de Camiri y de la ciudad de Santa Cruz, para evaluar los factores de riesgo de transmisión congénita y miocardiopatía en mujeres infectadas por *T. cruzi*. Entre sus hallazgos **20** encontraron un 26,9% de infección y un 6,8% de

transmisión congénita, siendo las mujeres con cargas parasitarias más altas las que transmitieron la infección. Además, se observó que la transmisión fue mayor en nacimientos de gemelos que en nacimientos únicos, que el 9,3% de las mujeres infectadas tenían anomalías en los electrocardiogramas compatibles con miocardiopatía por Chagas, y que el riesgo fue mayor para las mujeres de mayor edad y aquellas con exposición a vectores.

En la Amazonía boliviana se determinó la presencia de la enfermedad de Chagas mediante diagnóstico serológico y PCR punto final en muestras de suero y sangre de 192 pacientes de Riberalta (6,67%), Guayaramerín (23%) y Cobija (4,08%), el porcentaje de positividad general fue 0,5% (Suxo et al., 2018). En la región de Lagunillas, la prevalencia de infección general de Chagas fue del 38% y la prevalencia de infección evolucionó con la edad, siendo mayor la prevalencia entre los mayores de 60 años (Aguilar Peredo et al., 2022). En estos estudios no se identificaron las DTUs.

En el brote por transmisión oral a través de la leche de "majo" en Guayaramerín, el DTU identificado en las personas involucradas fue TcIV, esto sugiere la existencia de un nuevo linaje para Bolivia de al menos dos genotipos diferentes que ocurren entre las personas infectadas por vía oral con *T. cruzi* en la Amazonía de Bolivia (Ríos Quisbert, 2015). Durán Toledo (2021) en Alto Beni, detecta la DTU TcI en uno de los casos autóctonos, así como en triatomíneos de la especie *R. stali* capturados en el medio doméstico y también en comadreas *D. marsupialis* capturados en el medio silvestre.

La enfermedad de Chagas en la Amazonía boliviana es un problema emergente, existen escenarios de transmisión que tienen características epidemiológicas diferentes a las zonas endémicas, esta situación implica que las actividades de vigilancia, prevención y control se aborden de manera diferente y de acuerdo a las particularidades de cada zona.

En el estudio realizado por del Puerto et al. (2010) en Santa Cruz, se identificaron los linajes de *T. cruzi* mediante el análisis de la región de alta variabilidad de minicírculos de ADNk, a partir de muestras de sangre de pacientes con Chagas crónico. Las DTUs identificadas según la nomenclatura actual fueron TcV, TcI, TcII, TcVI y mezclas TcI/TcV, TcI/TcII/TcV, TcII/TcV y un porcentaje no identificado.

Sánchez et al. (2022) identificaron *T. cruzi* a partir de muestras de madres y bebés provenientes de dos hospitales de Santa Cruz (Hospital Japonés y Hospital Municipal de Camiri). El 65,3% de las madres fueron seropositivas mediante TSSA (Trypomastigote small surface antigen) TcII/V/VI y las 25 muestras de los recién nacidos fueron positivas para *T. cruzi* TcV. Dichos autores mencionaron la dificultad para

obtener muestras y ADN del parásito para investigar la interacción genética de *T. cruzi* y el riesgo de transmisión congénita, y afirmaron que TcV es la única DTU detectada en bebés infectados hasta el momento en Bolivia. Sin embargo, en un estudio realizado en muestras de madres y recién nacidos provenientes de Cochabamba y Tarija, se menciona haber detectado las DTUs TcII, TcV y TcVI (Virreira et al. 2007)

El aislamiento e identificación del grupo y subgrupos de *T. cruzi* que circulan en una determinada región geográfica son relevantes porque permiten conocer la dinámica de transmisión del parásito y evaluar el riesgo de introducción a partir de focos silvestres (Acosta y López, 2013), su asociación con la clínica y la patogénesis de la enfermedad, así como también para entender mejor los aspectos co-evolutivos relacionados con los reservorios y los vectores (Guhl, 2013).

Varios estudios revelan que la complejidad de esta enfermedad se debe a varios factores, entre ellos se destaca su carácter zoonótico no erradicable, con muchas especies de reservorios y diversidad de triatomíneos involucrados en la transmisión del parásito a través de distintos ciclos. Además, la variabilidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y en algunos casos, la resistencia del parásito a los medicamentos disponibles, contribuyen a la complejidad del cuadro. Actualmente también se reconocen factores sociales, económicos, culturales y políticos como fuertes determinantes de esta complejidad.

La mayoría de los estudios realizados en Bolivia se centran en la detección del parásito, tanto en el vector como en el hospedero humano, y en menor medida en los reservorios naturales. Sin embargo, los estudios dirigidos a caracterizar genéticamente al parásito y su relación con las manifestaciones clínicas de la enfermedad son escasos. Está demostrada la amplia diversidad genética de *T. cruzi* y su impacto en las dinámicas de la transmisión y en la presentación de signos y síntomas de la enfermedad de Chagas.

## CONCLUSIONES

*Trypanosoma cruzi* es el agente etiológico de la enfermedad de Chagas en Bolivia y se encuentra ampliamente distribuido en los reservorios, hospederos y vectores naturales. *Triatoma infestans* es el vector principal en territorio boliviano, seguido de *R. stali* y *T. sordida*, que actualmente están en proceso de domiciliación y podrían considerarse vectores secundarios. La transmisión ocurre principalmente a través de las deyecciones del vector, transmisión congénita y vía oral por contaminación de alimentos. No existe vacuna y el tratamiento para la enfermedad de Chagas en Bolivia está basado exclusivamente en la administración de Benznidazol y Nifurtimox.

En Bolivia se registraron hasta el momento seis DTUs de *T. cruzi*: TcI que circula ampliamente en poblaciones de vectores domiciliarios y silvestres en las regiones Andina, Chaco, Valles Interandinos, Trópico y Amazonía boliviana, así como también en reservorios y pacientes con Chagas. Le siguen las DTUs TcII, TcV y TVI. En menor proporción se encuentra TcIII, que aún no fue reportada en pacientes, y la DTU TcIV registrada en un pequeño grupo de personas en Guayaramerín. Hasta el momento no hay reportes de TcIV en vectores y reservorios naturales. Se evidencia la presencia de infecciones mixtas en el vector y en pacientes, y no se descarta que existan en los reservorios. Hasta el momento no se ha reportado TcIV en Bolivia.

No existen datos sobre la distribución de las DTUs de *T. cruzi* en otras regiones endémicas y no endémicas del país, lo que resalta la importancia de realizar estudios entomoparasitológicos en cada región geográfica. Es fundamental enfatizar en la diversidad genética de *T. cruzi*, así como en su distribución en los triatomíneos vectores, reservorios y hospederos, teniendo en cuenta los diferentes ciclos de transmisión. Esta información permitirá diseñar mejores estrategias de prevención en la población expuesta ya que la transmisión de la enfermedad de Chagas en Bolivia aún no se encuentra controlada.

## LITERATURA CITADA

- Acosta, N. y López, E. (2013). Cepas de *Trypanosoma cruzi* en el Paraguay. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, 11(2), 78-89. <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v11n2/v11n2a09.pdf>
- Aguilar Peredo, W. S., Buhezo Luizaga, W. G., Torrez Avila, L. C. y Lardeux, F. (2022). La enfermedad de Chagas en comunidades guaraníes del Chaco cruceño. Diagnóstico para un abordaje integral. TRASPATIOS, 7, 9-33.
- Barrera-Pérez, M., Rodríguez-Félix, M. E., Guzmán-Marín, E., Zavala-Velázquez, J. y Dumonteil, E. (2001). Biological behaviour of three strains of *Trypanosoma cruzi* from Yucatan, Mexico. Revista Biomédica, 12(4), 224-230. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v12i4.279>
- Brenière, S.F., Morochi, W., Bosseno, M.F., Ordoñez, J., Gutierrez, T., Vargas, F., Yaksic, N. y Noireau, F. (1998). *Trypanosoma cruzi* genotypes associated with domestic *Triatoma sordida* in Bolivia. Acta Tropica, 71(3), 269-283. [https://doi.org/10.1016/s0001-706x\(98\)00061-8](https://doi.org/10.1016/s0001-706x(98)00061-8)
- Brenière, S. F., Barnabé, C., Brémond P. y Buitrago, R. (2012). Sistema vectorial emergente debido a las poblaciones salvajes de *Triatoma infestans*: la enfermedad de Chagas en Bolivia, proyecto TiBo. BIOFARBO, 20(1), 1-7.
- Brenière, S. F., et al. (2013). Wild populations of *Triatoma infestans* are highly connected to intra-peridomestic conspecific populations in the Bolivian Andes. PLoS ONE, 8(11), e80786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080786>
- Brenière, S.F., Waleckx, E. y Barnabé, C. (2016) Over Six Thousand *Trypanosoma cruzi* Strains Classified into Discrete Typing Units (DTUs): Attempt at an Inventory.

- PLOS Neglected Tropical Diseases, 10(8), e0004792. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004792>
- Carvajal-Tapia, A. E. y Sossa-Quiroga, C. (2018). Historia de la Enfermedad de Chagas en Bolivia, dejando huellas en América Latina. Universidad Mayor de San Andrés, Bolivia. *Sincronía*, 73, 473-484. <https://www.redalyc.org/journal/5138/513853876025/html/>
- Carbajal de la Fuente, A. L., et al. (2022). Urban vectors of Chagas disease in the American continent: A systematic review of epidemiological surveys. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 16(12), e0011003. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011003>
- Ceballos, L. A. (2010). Ciclo silvestre de transmisión de *Trypanosoma cruzi* en el noroeste de Argentina (Tesis Doctoral). Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires, Argentina. [https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis\\_n4703\\_Ceballos.pdf](https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n4703_Ceballos.pdf)
- Cura, C. y Schijman, A. G. (2013). Relación entre los genotipos de *T. cruzi* y la presentación clínica de la Enfermedad de Chagas. *Revista Española de Salud Pública*, 87(supl.1), 9-16.
- Condori Poma, E. W. (2018). Primera exploración de triatominos silvestres (género *Rhodnius*) en el departamento del Beni, municipio de Yucumo: caracterización molecular y bioinformática de los vectores de la Enfermedad de Chagas (Tesis de licenciatura), Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.
- del Puerto, R., et al. (2010). Lineage analysis of circulating *Trypanosoma cruzi* parasites and their association with clinical forms of Chagas disease in Bolivia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4(5), e687. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000687>
- Dujardin, J. P., Schofield, C. y Panzera, F. (2002). Los Vectores de la Enfermedad de Chagas. Bruselas: Académie Royale des Sciences d'Outre-Mer.
- Durán, P., et al. (2012). *Rhodnius stali* y *Rhodnius robustus* involucrados en la transmisión de la enfermedad de Chagas en la Amazonia boliviana. En: G. Rozas-Dennis y M. Silva M. (Eds.) II Workshop internacional de la enfermedad de Chagas, vectores triatominos, *Trypanosoma cruzi* y *Triatoma* virus (Cochabamba, Bolivia): Libro de Resúmenes, p. 43.
- Durán Toledo, P. (2021). Ciclos y patrones de transmisión de la Enfermedad de Chagas en dos focos emergentes de la Amazonía Boliviana. La Paz: Beltrán Impresiones & Estrategias.
- Gaunt, M. W., et al. (2003). Mechanism of genetic exchange in American trypanosomes. *Nature* 421: 936-939.
- Gil-Santana, H.R., Chavez, T., Pita, S., Panzera, F. y Galvão, C. (2022). *Panstrongylus noireau*, a remarkable new species of Triatominae (Hemiptera, Reduviidae) from Bolivia. *ZooKeys* 1104: 203-225. <https://doi.org/10.3897/zookeys.1104.81879>
- Gonçalves Santana, R. A. (2013) Caracterização genética de *Trypanosoma cruzi* em pacientes com doença de Chagas crônica, no estado do Amazonas, Brasil (Tesis de Maestría). Universidade do Estado do Amazonas, Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brasil. <https://pos.uea.edu.br/data/area/dissertacao/download/19-8.pdf>
- Guhl, F. (2013). Epidemiología molecular de *Trypanosoma cruzi*. *Revista Española de Salud Pública*, 1-8. <https://www.redalyc.org/pdf/170/17027695001.pdf>
- Guzmán-Marín, E., E Zavala-Castro, J., Acosta-Viana, K., y E Rosado-Barrera, M. (1999). Importancia de la caracterización de cepas de *Trypanosoma cruzi*. *Revista Biomédica*, 10(3), 177-184. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v10i3.202>
- Herrera, L (2010). Una revisión sobre reservorios de *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* (Chagas, 1909), agente etiológico de la Enfermedad de Chagas. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*, 50(1), 3-15. [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1690-46482010000100002&lng=es&tln g=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-46482010000100002&lng=es&tln g=es)
- Herrera, C. P., Barnabé, C. y Brenière, S. F. (2013). Complex evolutionary pathways of the intergenic region of the mini-exon gene in *Trypanosoma cruzi* TcI: A possible ancient origin in the Gran Chaco and lack of strict genetic structuration. *Infection, Genetics and Evolution* 16, 27-37. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.12.028>
- Ihle Soto, C. (2014). Comparación de linajes de *Trypanosoma cruzi* en *Triatoma infestans* y *Mepraia spinolai* (Tesis). Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Escuela de Ciencias Veterinarias, Santiago, Chile. <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/131725>
- Jurado Castro, M. R. (2015). Exploración de la variabilidad genética de seis poblaciones de cepas salvajes de *Trypanosoma cruzi* TcI aisladas en Bolivia por secuenciación multilocus 2014-2015 (Tesis de licenciatura). Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.
- Kaplinski, M., et al. (2015). Sustained Domestic Vector Exposure Is Associated With Increased Chagas Cardiomyopathy Risk but Decreased Parasitemia and Congenital Transmission Risk Among Young Women in Bolivia. *Clinical Infectious Diseases*, 61(6), 918-926. <https://doi.org/10.1093/cid/civ446>
- López Terán, M. O. y Toledo Cadario, R. A. (2015). Prevalencia de la Enfermedad de Chagas entre 15-45 años que acuden al Hospital de Capinota. *Gaceta Médica Boliviana*, 38(2), 76-77. [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1012-29662015000200017&lng=es&tln g=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662015000200017&lng=es&tln g=es)
- Medrano-Mercado, N., Ugarte-Fernández, R., Butrón, V., Uber-Busek, S., Guerra, H. L., Araújo-Jorge, T. C., y Correa-Oliveira, R. (2008). Urban transmission of Chagas disease in Cochabamba, Bolivia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 103(5), 423-430. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762008000500003>
- Messenger, L. A., et al. (2015). Ecological host fitting of *Trypanosoma cruzi* TcI in Bolivia: mosaic population structure, hybridization and a role for humans in Andean parasite dispersal. *Molecular Ecology*, 24(10), 2406-2422. <https://doi.org/10.1111/mec.13186>
- Martínez A. E., Chávez E. T., Sossa G. D., Aranda A. R., Vargas M. B. y Vidaurre P. P. (2007). *Triatoma boliviana* sp. n. (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae) de los valles subandinos de La Paz - Bolivia, similar a *Triatoma nigromaculata* Stål, 1859. *Cuadernos del Hospital de Clínicas*, 52(1), 9-16.

- [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1652-67762007000100001](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762007000100001)
- Muñoz Vera, M., Hervas Eid, D. y Muñoz Espinar, J. A. (2004). Prevalencia de la enfermedad de Chagas en el Municipio de Anzaldo Cochabamba-Bolivia. Cuadernos del Hospital de Clínicas, 49(1), 87-96. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/06/189696/prevalencia-de-la-enfermedad-de-chagas-en-el-municipio-de-anzal-XycDnZv.pdf>
- Muñoz-San Martín, C., Apt, W., y 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>
- Noireau, F. (1999). La enfermedad de Chagas y sus particularidades epidemiológicas en Bolivia. IRD. 17-47. En J. R. Alfred Cassab, F. Noireau y G. Guillén (Eds.) La enfermedad de Chagas en Bolivia Conocimientos científicos al inicio del Programa de Control (1998 - 2002) (17-47). La Paz: IRD. [https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins\\_textes/divers11-09/010017959.pdf](https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/divers11-09/010017959.pdf)
- Noireau, F., et al. (1999). Baja probabilidad de transmisión de *Trypanosoma cruzi* a humanos por *Triatoma sordida* domiciliado en el departamento de Santa Cruz, Bolivia. En J. R. Alfred Cassab, F. Noireau y G. Guillén (Eds.) La enfermedad de Chagas en Bolivia Conocimientos científicos al inicio del Programa de Control (1998 - 2002) (139-149). La Paz: IRD. <https://www.researchgate.net/publication/282169894>
- Noireau, F., Cortez, M. G., Monteiro, F. A., Jansen, A. M., y Torrico, F. (2005). Can wild *Triatoma infestans* foci in Bolivia jeopardize Chagas disease control efforts? Trends in Parasitology, 21(1), 7-10. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2004.10.007>
- Noireau, F. (2009). An Ecosystem Perspective of the process of reinfestation by *Triatoma infestans* in rural communities of the Gran Chaco Eco-Region. Informe final de Proyecto.
- Noireau, F., Diosque, P., y Jansen, A. M. (2009). *Trypanosoma cruzi*: adaptation to its vectors and its hosts. Veterinary Research, 40(2), 26. <https://doi.org/10.1051/vetres/2009009>
- Noireau, F. y Gorla, D. (2010). Biology of Triatominae. En: J. Tellería y M. Tibayrenc (Eds.). American Trypanosomiasis Chagas Disease (209-223). Burlington: Elsevier.
- OMS. (2002). Control de la enfermedad de Chagas, Segundo informe del Comité de Expertos de la OMS sobre la enfermedad de Chagas, Series de informes técnicos: 905, 124 pp. <https://iris.who.int/handle/10665/42738>
- OPS. (2023). Día Mundial de la Enfermedad de Chagas 2023. Recuperado de: <https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-enfermedad-chagas-2023#:~:text=Hay%20aproximadamente%206%2D7%20millones,con%2010.000%20muertes%2C%20cada%20a%C3%B1o>
- Pellecer Zehntner, M. J. (2011). Identificación de fuentes alimenticias y de la presencia de *Trypanosoma cruzi* utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ADN en la ingesta de sangre de *Triatoma dimidiata* de colectas de las aldeas La Brea y El Tule del Municipio de Quesada, Jutiapa, Guatemala, antes y después de modificaciones en ecotopos domiciliarios y peridomiciliarios (Tesis). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Guatemala. <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/tesis/B225.pdf>
- Peña-Callejas, G., et al. (2022). Enfermedad de Chagas: biología y transmisión de *Trypanosoma cruzi*. TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 25(1), 1-19. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2022.449>
- Pérez, E., Monje, M., Chang, B., Buitrago, R., Parrado, R., Barnabé, C., Noireau, F. y Brenière, S. F. (2013). Predominance of hybrid discrete typing units of *Trypanosoma cruzi* in domestic *Triatoma infestans* from the Bolivian Gran Chaco region. Infection, Genetics and Evolution 13, 116-123. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.09.014>
- Pérez-Cascales, E. (2018). Reinfestación de viviendas post rociadas por *Triatoma infestans* y caracterización molecular de *Trypanosoma cruzi* en el Municipio de Saipina, 2015 (Tesis de Maestría). Universidad Autónoma Gabriel René Moreno, Santa Cruz, Bolivia.
- Pérez-Cascales, E., Sossa-Soruco, V. M., Brenière, S. F., y Depickère, S. (2020). Reinfestation with *Triatoma infestans* despite vigilance efforts in the municipality of Saipina, Santa Cruz, Bolivia: Situational description two months after fumigation. Acta Tropica, 203, 105292. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105292>
- Programa Nacional de Enfermedades Transmitidas por Vectores (ETVs), Ministerio de Salud y Deportes del Estado Plurinacional de Bolivia. (2023) Plan Nacional de acción de Entomología y Manejo Integrado de Vectores Bolivia 2023-2025. Serie: Documentos Técnico Normativos, La Paz, Bolivia.
- Provecho, Y. M., Fernández, M. D. P., Salvá, L., Meli, S., Cano, F., Sartor, P. y Carbajal-de-la-Fuente, A. L. (2021). Urban infestation by *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae), an overlooked phenomena for Chagas disease in Argentina. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 116, e210056. <https://doi.org/10.1590/0074-02760210056>
- Rassi Jr, A., Rassi, A. y Marin-Neto, J. A. (2010). Chagas disease. The Lancet, 375(9723), 1388-1402. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X)
- Revollo, S., García, G., Ortiz, R., Soto, Ma. L., Terrazas, G., Postigo, J.R., Illanes, M., Brenière, F., Bosseno, M. F. y Flores, M. (1997). Serodiagnóstico de la Tripanosomiasis Americana en una Población Infantil: Análisis Epidemiológico. BIFARBO, 5, 97-101. <http://repositorio.umsa.bo/xmlui/handle/123456789/13015>
- Revollo, S., Gumiel, M., Callapa, J.E., Cerruto, Y.A., Conde, M.A. (2020). Identificación de nuevas especies de *Trypanosoma* e insectos vectores involucrados con la enfermedad de Chagas en la amazonia boliviana: *Trypanosoma rangeli* y *Rhodnius montenegrensis*. En: Memoria Primera Feria Virtual Investiga UMSA, 10. La Paz, Bolivia. <https://dipgis.umsa.bo/wp-content/uploads/2023/02/Memoria-Investiga-UMSA-2020.pdf>
- Ríos Quisbert, T. (2015). Caracterización molecular de cepas aisladas de *Trypanosoma cruzi* a partir de pacientes procedentes del primer brote oral y la asociación de la seroconversión post- tratamiento reportado en el municipio de Guayaramerín-Beni el año 2010 (Tesis de

- Maestría). Universidad de Barcelona, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.
- Rojas-Cortez, M., et al. (2016). *Trypanosoma cruzi* infected *Panstrongylus geniculatus* and *Rhodnius robustus* adults invade households in the Tropics of Cochabamba region of Bolivia. *Parasites & Vectors*, 9, 158. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1445-1>
- Roman Maldonado, I. F. (2014). Estudio da diversidade genética das subpopulações de *Trypanosoma cruzi* isoladas do gênero *Didelphis* no Brasil baseado no multi locus sequence typing (MLST) (Tesis de Maestría). Instituto Oswaldo Cruz, Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária. Rio de Janeiro, Brasil. [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/12010/irene\\_maldonado\\_ioc\\_mest\\_2014](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/12010/irene_maldonado_ioc_mest_2014)
- Ruiz Aguilar, M. E. (2015). Seroprevalencia y Factores de Riesgo asociados a *Trypanosoma cruzi* en perros de comunidades rurales del Municipio de La Antigua, Veracruz, México (Tesis de Maestría). Universidad Veracruzana, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, México. <http://cdigital.uv.mx/handle/123456789/39516>
- Salas, N.A., Cot, M., Schneider, D., Mendoza, B., Santalla, J.A., Postigo, J., Chippaux, J.P. y Brutus, L. (2007). Factores de riesgo y consecuencias de la enfermedad de Chagas congénita en Yacuiba, sur de Bolivia. *Medicina Tropical y Salud Internacional*, 12: 1498-1505. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2007.01958.x>
- Salm, A., y Gertsch, J. (2019). Cultural perception of triatomine bugs and Chagas disease in Bolivia: a cross-sectional field study. *Parasites & Vectors*, 12(1), 291. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3546-0>
- Sánchez, L., et al. (2022). Congenital Chagas disease in Santa Cruz Department, Bolivia, is dominated by *Trypanosoma cruzi* lineage V. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 116(1), 80-84. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trab089>
- Sanmartino, M., et al. (2016). Hablamos de Chagas: aportes para re-pensar la problemática con una mirada integral. Buenos Aires: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. <https://www.conicet.gov.ar/wp-content/uploads/2015/09/Hablamos-de-Chagas.pdf>
- Sanmartino, M., Forsyth, C. J., Avaria, A., Velarde-Rodríguez, M., Gómez I Prat, J. y Albajar-Viñas, P. (2022). The multidimensional comprehension of Chagas disease. Contributions, approaches, challenges and opportunities from and beyond the Information, Education and Communication field. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 117, e200460. <https://doi.org/10.1590/0074-02760200460>
- Suxo, Y., et al. (2018). Determinación del porcentaje de pacientes con enfermedad de Chagas en la amazonía boliviana (Parte I). *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 59(1), 11-18. [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1652-67762018000100002&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762018000100002&lng=es&nrm=iso)
- Teixeira, D. E., Benchimol, M., Crepaldi, P. H. y de Souza, W. (2012). Interactive multimedia to teach the life cycle of *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(8), e1749. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001749>
- Tibayrenc, M., Ward, P., Moya, A., y Ayala, F. J. (1986). Natural populations of *Trypanosoma cruzi*, the agent of Chagas disease, have a complex multiclonal structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 83: 115-119.
- Tibayrenc, M., Kjellberg, F y Ayala, F. J. (1991). The clonal theory of parasitic protozoa: a taxonomic proposal applicable to other clonal organisms. *BioScience*, 41: 277-774.
- Toledo, M. J., et al. (2003). Chemotherapy with benznidazole and itraconazole for mice infected with different *Trypanosoma cruzi* clonal genotypes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(1), 223-230. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.1.223-230.2003>
- Vergara Prado, M. D. (2022). Prevalencia de infección de *Trypanosoma cruzi* en *Triatoma infestans* en ocho comunidades guaraníes de la región de Lagunillas, Provincia Cordillera, Santa Cruz (Tesis de licenciatura), Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.
- Virreira, M., Truysens, C., Alonso-Vega, C., Brutus, L., Jijena, J., Torrico, F., Carlier, Y. y Svoboda, M. (2007). Comparison of *Trypanosoma cruzi* lineages and levels of parasitic DNA in infected mothers and their newborns. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 77(1), 102-106.
- Zapata-Saavedra, D., Callapa-Rafael, J., Paucara-Condori, M., Zarate-Flores, B., Romero-Tejerina, N., Aguilar-Calle, Y. y Revollo-Zepita, S. (2019). Poblaciones silvestres y domiciliadas de *Triatoma infestans* en comunidades del municipio de Mecapaca próximas a la ciudad de La Paz. *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 60(2), 22-31. [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1652-67762019000200004](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762019000200004)
- Zhao, Y., Galvão, C. y Cai, W. (2021). *Rhodnius micki*, a new species of Triatominae (Hemiptera, Reduviidae) from Bolivia. *ZooKeys* 1012, 71-93. <https://doi.org/10.3897/zookeys.1012.54779>
- Zingales, B., et al. (2009). A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104 (7), 1051-1054. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762009000700021>
- Zingales, B., et al. (2012). 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>
- Zingales, B. (2018). *Trypanosoma cruzi* genetic diversity: Something new for something known about Chagas disease manifestations, serodiagnosis and drug sensitivity. *Acta Tropica*, 184, 38-52. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.09.017>
- Zingales, B. y Bartholomeu, D. C. (2022). *Trypanosoma cruzi* genetic diversity: impact on transmission cycles and Chagas disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 117, e210193. <https://doi.org/10.1590/0074-02760210193>

---

Recibido: 17 de Julio de 2024

Aceptado: 30 de septiembre de 2024

---