

## Artículos por Invitación

### La investigación biomédica y su relación con el control de la enfermedad de Chagas *Biomedical research and its relationship with the control of Chagas disease*

Felipe Guhl Nannetti<sup>1\*</sup>

#### RESUMEN

En la Enfermedad de Chagas la investigación biomédica ha hecho avances importantes en áreas del conocimiento del parásito, vectores e interrelación hospedero/parásito. El nuevo contexto epidemiológico muestra una reducción de casos de la enfermedad de Chagas en el continente americano, sin embargo sigue siendo un problema de salud pública. El estudio del genoma de *Trypanosoma cruzi* deja como desafío el desarrollo de nuevos medicamentos, vacunas y estudios de proteómica en el futuro inmediato. Por otra parte el estudio del genoma de *Rhodnius prolixus* abre camino para controlar el vector y hallar nuevas maneras de prevenir la transmisión de la enfermedad. La demostración correcta del agente patógeno o de sus productos en tejidos o fluidos conlleva al diagnóstico acertado, en el caso del *T. cruzi*, esta detección no siempre es posible debido a la baja presencia del parásito en sangre, por esto los métodos de diagnóstico serológicos (indirectos) han sido los más desarrollados y utilizados. Los métodos de detección directa como la PCR y la qPCR presentan alternativas diagnósticas. Recientes estudios sobre la variabilidad genética del parásito han dado nuevas luces sobre los diferentes escenarios de los ciclos de transmisión de la enfermedad, patogénesis en humanos, ciclo zoonótico y aspectos co-evolutivos. Benzonidazol y Nifurtimox son las únicas drogas que se utilizan para el tratamiento. Las actividades de minería, explotación petrolera y siembra de cultivos agroindustriales en América Latina han ocasionado profundas modificaciones en los ecosistemas con la consecuente alteración del ciclo zoonótico de la enfermedad de Chagas. Como conclusión se requiere continuar con los esfuerzos en el desarrollo de nuevos medicamentos y la búsqueda de biomarcadores de eficacia terapéutica en pacientes que reciben los actuales medicamentos y que también permitan el pronóstico de la patogénesis.

**Palabras clave:** Investigación biomédica, control, Enfermedad de Chagas.

#### SUMMARY

In Chagas disease, biomedical research has made important advances in areas of knowledge of the parasite, vectors, and host / parasite interrelationship. The new epidemiological context shows a reduction in cases of Chagas disease in the American continent, however it continues to be a public health problem. The study of the *Trypanosoma cruzi* genome leaves as a challenge the development of new drugs, vaccines and proteomic studies in the immediate future. On the other hand, the study of the *Rhodnius prolixus* genome opens the way to control the vector and find new ways to prevent the transmission of the disease. Correct demonstration of the pathogen or its products in tissues or fluids leads to the correct diagnosis, in the case of *T. cruzi*, this detection is not always possible due to the low presence of the parasite in blood, for this reason serological diagnostic methods (indirect) have been the most developed and used. Direct detection methods such as PCR and qPCR present diagnostic alternatives. Recent studies on the genetic variability of the parasite have shed new light on the different scenarios of the disease transmission cycles, pathogenesis in humans, zoonotic cycle and co-evolutionary aspects. Benzonidazole and Nifurtimox are the only drugs that are used for treatment. The activities of mining, oil exploitation and planting of agro-industrial crops in Latin America have caused profound changes in ecosystems with the consequent alteration of the zoonotic cycle of Chagas disease. As a conclusion, it is necessary to continue with the efforts in the development of new drugs and the search for biomarkers of therapeutic efficacy in patients who receive the current drugs and that also allow the prognosis of the pathogenesis.

**Keywords:** Biomedical research, control, Chagas disease.

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Tropical CIMPAT. Facultad de Ciencias Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.  
ORCID: 0000-0001-7180-7125

\*Autor de Correspondencia: fguhl@uniandes.edu.co

## INTRODUCCIÓN

La investigación básica o fundamental en biomedicina tiene una justificación en sí misma como un ejercicio de la inteligencia humana. El desarrollo de sus descubrimientos en productos de utilidad para la prevención y el control de las enfermedades no es un proceso lineal ni simple sino que se enmarca necesariamente dentro de un contexto geopolítico y económico.

En el caso de la Enfermedad de Chagas, en los últimos veinte años, varias categorías de productos se han derivado de la investigación básica y se concentran en el área de la prevención y el control: genética y bioquímica del parásito, pruebas diagnósticas confiables, desarrollo de nuevos medicamentos, genética de poblaciones de vectores dirigido hacia la planeación y evaluación de programas de control.

Al mismo tiempo la investigación básica ha hecho avances muy importantes en muchas áreas del conocimiento del parásito y de sus vectores e igualmente en los mecanismos de la interrelación hospedero / parásito.

Algunos ejemplos de aplicación de la investigación básica se discuten a continuación para ilustrar este punto sin pretender que ésta sea una revisión completa del tema. Por lo demás, se ha buscado dar una perspectiva de Salud Pública a la discusión en la cual se presentan consideraciones que no siempre están en la misma dimensión de análisis que las puramente científicas.

### 1. Un nuevo contexto epidemiológico

#### Logros

En los últimos diez años, por causa de la exitosa interrupción de la transmisión vectorial y transfusional de la infección por *Trypanosoma cruzi*, su incidencia se ha reducido dramáticamente en todo el continente americano y se ha logrado crear conciencia de que la enfermedad de Chagas se ha globalizado a causa de las migraciones hacia países no endémicos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima en 10 millones de individuos infectados a nivel mundial, lo cual significa que a pesar de los logros obtenidos, la enfermedad de

Chagas continúa siendo un serio problema de salud pública. Las cifras para Colombia muestran más de medio millón de individuos infectados y cerca de 5 millones de personas bajo riesgo de adquirir la infección debido a la amplia distribución de los insectos vectores y alrededor de 5000 casos anuales nuevos de infección (OMS, 2015).

El Mapa 1 muestra la distribución y el número de individuos infectados con *T. cruzi*.

#### Oportunidades

Dado el éxito obtenido en la reducción de la incidencia de casos de individuos infectados con *T. cruzi* gracias a la creación de las Iniciativas Continentales para el control de la enfermedad de Chagas y a las acciones emprendidas por los diferentes países para el control vectorial y transfusional del parásito, es el momento propicio para utilizar estas plataformas e introducir nuevos objetivos teniendo en cuenta los adelantos en los diferentes campos de la biomedicina

#### Desafío

Un nuevo paradigma en este nuevo contexto epidemiológico hace que las prioridades de investigación se ajusten a la nueva realidad y que las agencias nacionales e internacionales reorganicen sus criterios para la financiación de la investigación sobre la enfermedad de Chagas.

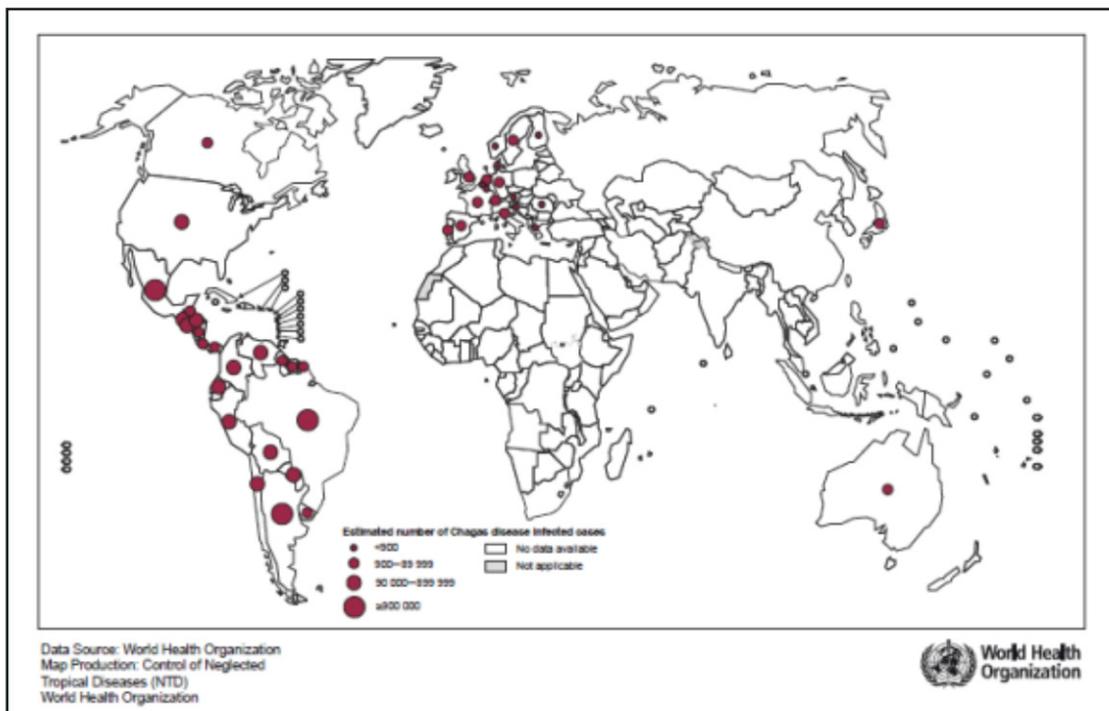
### 2. El genoma de *Trypanosoma cruzi*

#### Logros

La secuencia completa del genoma del protozooario patógeno *Trypanosoma cruzi* reveló un genoma diploide que contiene 22,570 proteínas codificadas por genes de las cuales 12,570 representan pares alélicos. Más del 50% del genoma consiste de secuencias repetitivas tales como retrotransposones y genes de familias grandes de moléculas de superficie tales como trans-sialidasas, mucinas, gp63s, y una nueva familia (>1300 copias) de proteínas de superficie asociadas a mucinas (MASP) genes.

Análisis del genoma implica diferencias en el ADN de otros eucariotas en particular en los procesos de reparación e inicio de replicación.

Mapa 1. Distribución y número de individuos infectados con *Trypanosoma cruzi*.



#### Oportunidades

A pesar de que el genoma carece de varias clases de moléculas de señalización, sus kinomas contienen un largo y diverso tipo de kinasas y fosfatasa; su tamaño y diversidad implican nuevas interacciones y procesos regulatorios a nivel celular que seguramente conducirán a la identificación de blancos para el desarrollo de nuevas drogas o vacunas y para una mejor comprensión de las relaciones hospedero-parásito.

#### Desafío

Utilizar los datos valiosos arrojados por el genoma de *T. cruzi* para el desarrollo de nuevos medicamentos, vacunas y estudios de proteómica en el futuro inmediato.

### 3. El genoma de *Rhodnius prolixus*

#### Logros

Un equipo internacional de científicos decodificó el genoma de uno de los principales vectores de la enfermedad de Chagas, allanando el camino para controlar el vector con más efectividad y

hallar nuevas maneras de prevenir la transmisión de la enfermedad. *R. prolixus* fue seleccionado porque tiene el genoma más pequeño de todos los insectos de la familia de los triatomos.

#### Oportunidades

La secuenciación de este genoma representa el comienzo de la parte más interesante de la investigación, por ejemplo estudiar los mecanismos involucrados en la transmisión del parásito y diseñar estrategias para eliminarlos.

#### Desafío

Conocer los genomas de los insectos vectores, deberá mejorar las estrategias de control a través del desarrollo de trampas, inhibidores del crecimiento del parásito, y la detección de la resistencia de los insecticidas, entre otros.

### 4. Pruebas diagnósticas

#### Logros

El diagnóstico acertado de un proceso infeccioso consiste en la demostración correcta del

agente patógeno o de sus productos en tejidos o fluidos del huésped. En el caso del *T. cruzi*, esta detección no siempre es posible debido a la baja presencia del parásito en sangre, motivo por el cual los métodos de diagnóstico serológicos (indirectos) han sido los más desarrollados y por ende más utilizados. Los métodos de detección directa como la PCR y la qPCR presentan alternativas diagnósticas que día a día se van implementando de forma más universal.

Las aplicaciones del diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas deben contemplar diversas situaciones tales como la confirmación de casos clínicos sospechosos, apoyo al diagnóstico clínico, control de la transmisión transfusional, encuestas de seroepidemiológicas, identificación de la infección reciente, análisis de la transmisión transplacentaria y perinatal, seguimiento del tratamiento, evaluación del impacto del control vectorial e investigación biomédica.

En la actualidad existe una amplia gama de pruebas de diagnóstico comerciales y que pueden ser utilizadas en las diversas situaciones anteriormente mencionadas teniendo en cuenta los siguientes criterios para selección de pruebas:

Sensibilidad, especificidad, operatividad, fácil ejecución, automatización y costos operacionales.

#### Oportunidades

Las prioridades y tendencias actuales corresponden al uso de reactivos comerciales con calidad validada y acreditada, refrendada por programas de control de calidad interno y externo. En el año de 2011 se realizó un estudio internacional para la evaluación de los métodos de PCR para detección de *T. cruzi* en sangre de pacientes infectados, liderado por el INGEBI en Buenos Aires, Argentina y promovido por el TDR (ver lista de referencias).

De igual forma, se realizó un taller en el año 2013 en FIOCRUZ, Brasil, para establecer un protocolo consensuado para monitorear la parasitemia en pacientes crónicos con cardiomopatía (ver lista de referencias).

La estandarización de técnicas y protocolos a nivel continental a nivel representa un gran avance

en términos de la obtención de resultados confiables a nivel internacional.

También se han desarrollado y probado procedimientos para almacenamiento y manejo de muestras de sangre en terreno con lo cual se facilita su uso rutinario en laboratorios periféricos. Se requieren más estudios en distintas áreas endémicas para validar la qPCR en diagnóstico y en monitoreo del tratamiento en niños y adultos crónicos. Estudios recientes demuestran el beneficio de utilizar esta prueba como criterio de cura en individuos tratados (ver lista de referencias).

#### Desafío

A 110 años de evolución del diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas, disponemos de pruebas diagnósticas de alta confiabilidad para ser aplicadas en cualquier situación que se requiera.

El aumento de reactivos comerciales con certificado de Calidad Internacional (ISO) incrementará la calidad del diagnóstico. El proyecto de precalificación de reactivos comerciales en un Centro de Referencia y colaborador de OPS/OMS es un elemento relevante para fortalecer la calidad. Asimismo, el desarrollo de programas nacionales e internacionales de evaluación del desempeño de nuevos diagnósticos fortalecerá aún más la calidad y confiabilidad del diagnóstico serológico imprescindible en esta fase de lograr la eliminación de la transmisión de la enfermedad de Chagas.

Es deseable fortalecer en los países, las redes de laboratorios que realizan diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas a través del intercambio de muestras entre los laboratorios de referencia nacionales incluyendo los bancos de sangre.

El reto actual, cuando la atención está más centrada en el paciente infectado que en la eliminación de los insectos vectores, es contar con herramientas diagnósticas que permitan predecir el curso de la infección y poder obtener un pronóstico de la patología.

En la actualidad muchos grupos de investigación centran sus esfuerzos en la búsqueda de biomarcadores con el ánimo de llenar este vacío existente a nivel diagnóstico.

Una excelente revisión del tema la ha realizado la red iberoamericana NHEPACHA y publicada por Requena- Méndez, *et al.* en 2013.

### 5. Genética de parásitos

#### Logros

El completo entendimiento de la etiología y epidemiología de la enfermedad de Chagas a través de su distribución geográfica es complejo y permanece bajo intensa investigación en la actualidad. Los recientes estudios sobre la variabilidad genética del parásito han dado nuevas luces sobre los diferentes escenarios de los ciclos de transmisión de la enfermedad y su patogénesis en humanos. El propósito principal para la caracterización molecular de *T. cruzi* y sus múltiples genotipos está dirigido hacia su asociación con la clínica y la patogénesis de la enfermedad, así como el esclarecimiento del ciclo zoonótico y los aspectos co evolutivos relacionados con insectos vectores y reservorios.

En un esfuerzo para unificar la nomenclatura de *Trypanosoma cruzi* se acordó un nuevo sistema de nomenclatura en la segunda reunión satélite (ver referencias bibliográficas) basada en unidades discretas de tipificación (ver Fig. 1) .La meta de esta recomendación, fue la de unificar la nomenclatura al interior de la comunidad científica involucrada en la temática de la enfermedad de Chagas.

#### Oportunidades

La caracterización molecular de los diferentes aislamientos a partir de humanos, insectos y reservorios, ha permitido identificar la amplia variabilidad genética del parásito, abriendo nuevos caminos hacia la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos y pruebas diagnósticas más específicas que contribuyan a mitigar la enfermedad de Chagas.

De igual manera, la diversidad genética del parásito ha permitido dirigir los esfuerzos del desarrollo de nuevos medicamentos hacia blancos más específicos (MM).

#### Desafío

Completar el mapa de distribución de las diferentes DTU's a nivel del continente y de

países no endémicos con el ánimo de direccionar acciones de diagnóstico específico y posibles nuevos medicamentos.

Esclarecer cuáles son los genotipos circulantes en los diferentes escenarios de transmisión del parásito y así fijar blancos terapéuticos.

### 6. Desarrollo de medicamentos

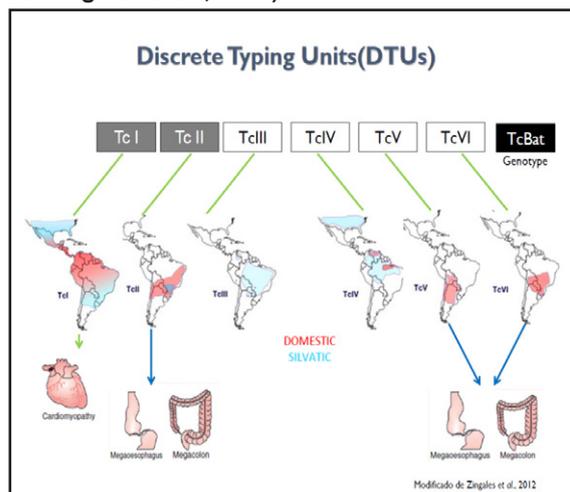
#### Logros

Las dos únicas drogas que se utilizan para el tratamiento son el Benzonidazol y el Nifurtimox que fueron desarrolladas hace más de cincuenta años. Sin duda, nuevos tratamientos tripanocidas se necesitan con urgencia. Los dos medicamentos existentes requieren de tratamientos prolongados, presentan efectos secundarios de consideración y su eficacia es variable.

En la actualidad dos ensayos clínicos controlados que incluyen grandes cohortes de pacientes crónicos (TRAENA y BENEFIT), evalúan si el BZ tiene impacto sobre el pronóstico de la enfermedad.

Después de años de poco progreso en la investigación y desarrollo de nuevas drogas para tratar la enfermedad de Chagas, se han realizado recientemente avances significativos en

**Fig. 1. Nomenclatura actual de *Trypanosoma cruzi* basada en Unidades Discretas de Tipificación (DTU's) , su distribución y patogénesis. (Tomado de Zingales *et al.*, 2014).**





## 7. Transformación de los ecosistemas

### Logros

Las actividades de minería, explotación petrolera y la intensa siembra de cultivos agroindustriales en América Latina han ocasionado profundas modificaciones en los ecosistemas con la consecuente alteración del ciclo zoonótico de la enfermedad de Chagas. Tanto los insectos vectores como los reservorios mamíferos sufren estos cambios drásticos y consecuentemente se presentan con mayor frecuencia algunos escenarios de transmisión que antes no representaban un problema de salud pública, como es el caso de la transmisión oral de *T. cruzi*.

Durante la última década se han reportado numerosos casos de infección por *Trypanosoma cruzi* por vía oral, debidos a la contaminación de alimentos con heces de triatominos silvestres o con secreciones de reservorios en áreas donde los vectores domiciliados han sido controlados o no hay antecedentes de domiciliación.

Con base en criterios epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos, la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecieron una clasificación de los parásitos transmitidos por contaminación de alimentos en diferentes regiones del mundo, en la cual *T. cruzi* ocupó el décimo lugar de importancia en un grupo de 24 parásitos. Los cambios ambientales, como la deforestación y el calentamiento global, han afectado los ecotopos y el comportamiento de los vectores y de los reservorios de *T. cruzi*, de manera que estos se han desplazado a nuevas zonas, generando una nueva forma de transmisión por contaminación de alimentos que requiere su evaluación en el país.

Por ejemplo en la región de la Orinoquia colombiana, se cuenta con buena información de la distribución de *Rhodnius prolixus*, y de algunas especies consideradas como vectores de importancia secundaria en la transmisión humana como *Rhodnius pallescens*, *Triatoma venosa* y *Triatoma maculata*. Sin embargo, no se tiene aún una información detallada a una escala de mayor resolución que proporcione mapas de distribución a nivel regional que permitan derivar un análisis detallado de las determinantes geográficas y ambientales responsables de la distribución de las

diferentes especies de insectos vectores asociados al habitat humano. Los datos de colectas de campo que incluyen las coordenadas geográficas, son de gran valor y permiten establecer bases de datos útiles para los programas de control.

El insecto candidato para intervenciones de control a gran escala teniendo en cuenta su adaptación al habitat humano es *R. prolixus* en Colombia y Venezuela.

El género *Rhodnius* está estrechamente asociado a las palmas como hábitat ecológico en el ciclo selvático, convirtiendo la distribución espacial de palmas en uno de los factores de riesgo en la transmisión del parásito a humanos y en procesos de reinfestación domiciliaria. La infestación en diferentes especies de palmas es frecuente y ampliamente distribuida a lo largo de toda la región, aunque con aspectos heterogeneos importantes, algunos geográficos, algunos relacionados con las características propias de cada palma, y otros relacionados con rasgos del paisaje. Muchas palmas de importancia económica y cultural, incluso palmas ornamentales, albergan poblaciones de triatominos. En la región de la Orinoquia ocupan grandes extensiones geográficas. Las palmas aparte de ser un refugio para los insectos vectores del parásito son el hábitat ocasional o permanente para una gran diversidad de fauna (mamíferos, aves, reptiles y anfibios) que sirve como fuente de alimento para los triatominos. En la Orinoquia colombiana se han encontrado varias especies de palmas con presencia de triatominos dentro de las cuales se encuentran: *Maximiliana elegans* (cucurita), *Mauritia flexuosa* (moriche) y *Attalea butyracea* (palma real) La palma del género *Attalea* es la que presenta mayor infestación debido a que sirve como ecotopo natural para varias especies de triatominos principalmente del género *Rhodnius*.

*Attalea butyracea* es el biotopo natural con mayores índices de, permitiendo la colonización de triatominos debido al amplio rango de microhábitats disponibles con microclimas estables.

Estudios realizados por el CIMPAT en la región de la Orinoquia han revelado una situación epidemiológica de transmisión particular de la enfermedad de Chagas, caracterizada por altas tasas de infestación de *R. prolixus* en palmas próximas a las

viviendas Estudios recientes han mostrado grandes poblaciones de *R. prolixus* selváticos asociadas a palmas nativas de *A. butyracea*, y a palmas introducidas en cultivos agroindustriales de la especie *Elaeis guineensis*. Los índices de infección natural reportados por *T. cruzi* encontrados en los insectos capturados en estas especies han sido de 67% y 41% respectivamente, y los índices de infestación de 92,8% y 100% respectivamente (ver referencias)

Otros estudios han mostrado que de 1417 *R. prolixus* capturados en 148 palmas de *A. butyracea*, los índices de infestación fueron del 100% y 67% el índice de infección natural en triatomos y un índice de infección por *T. cruzi* de 89% en *D. marsupialis*.

La reinfestación de triatomos en las viviendas debido a poblaciones silvestres de *R. prolixus* indica grandes cambios en el paisaje debido principalmente a la intervención humana, y la poca eficiencia de las estrategias de control en áreas endémicas. Los resultados demuestran claramente la necesidad de replantear las prioridades de acción de los países que conforman la subregión y establecer mecanismos que permitan la continuidad de las acciones de control incluyendo además del rociamiento con insecticidas, la vigilancia entomológica y el mejoramiento de la vivienda rural.

Las altas tasas de infección en triatomos en palmas los cultivos de palma de aceite africano constituyen un potencial factor de riesgo para los pobladores que aún no ha sido debidamente evaluado, en especial teniendo en cuenta que existen más de 500 000 hectáreas sembradas con *Elaeis guineensis* en el país.

Está claro que la utilización de un método de control no excluye la utilización de otros. El control químico debe considerarse como un complemento al mejoramiento de la vivienda rural y al ordenamiento del peridomicilio en donde frecuentemente se encuentran especies de insectos vectores autóctonos (*Triatoma dimidiata*) que pueden infestar las viviendas con relativa facilidad.

#### Oportunidades

La transmisión oral de la enfermedad de Chagas requiere énfasis en los estudios orientados a identificar los factores de riesgo, las especies de

triatomos involucradas, la fisiopatología de la infección oral y los genotipos del parásito que están implicados en esta forma de transmisión en vastas regiones de América Latina.

#### Desafío

Necesidad imperiosa de adoptar políticas para el control y vigilancia epidemiológica de la transmisión de *T. cruzi* por vía oral.

En los últimos años los reportes de brotes orales por *T. cruzi* han aumentado de manera considerable no solamente en ambientes silvestres sino a nivel urbano.

### 8. Calentamiento global

#### Logros

Se estima que bajo efecto del cambio climático la temperatura promedio global aumentará de 1 a 3,5°C en los próximos 50 años. Este rápido aumento de temperatura tendrá consecuencias no sólo en la salud humana sino también en la supervivencia de muchos otros animales. Debido a que la mayoría de los organismos relacionados con las enfermedades infecciosas transmitidas por vectores son sensibles a las condiciones climáticas, se espera que bajo ocurrencia de cambio climático, la transmisión de estas enfermedades se vea afectada. Diferentes estudios demuestran que el incremento de la temperatura y el cambio en la pluviosidad pueden afectar el rango, la proliferación, la viabilidad y las tasas de maduración tanto de los vectores como de los agentes infecciosos, afectando los ciclos de transmisión de estas enfermedades. Recientemente hemos terminado en el CIMPAT un proyecto sobre efecto de cambio climático en la transmisión de *T. cruzi*, demostrando que el incremento de la temperatura y el cambio en la pluviosidad pueden afectar el rango, la proliferación, la viabilidad y las tasas de maduración tanto de los vectores como del agente infeccioso, afectando el ciclo de transmisión. (Tamayo *et al.*, 2018)

#### Desafío

Se hace necesario realizar estudios adicionales que permitan dilucidar las posibles consecuencias del cambio climático en la transmisión de la enfermedad

de Chagas, la expresión diferencial de los genes involucrados en la metaciclología del parásito y el comportamiento de las diferentes DTUs en el insecto vector. La Fig. 3 muestra los principales efectores del cambio climático y sus predicciones en relación a la transmisión de la enfermedad de Chagas.

## CONCLUSIONES

Además de los desafíos planteados en cada uno de los ocho temas enmarcados en la investigación biomédica aquí tratados, se hace necesario incrementar el acceso a diagnóstico y tratamiento con las herramientas

actuales y los medicamentos disponibles a toda la población de infectados.

Este nuevo paradigma dentro del nuevo contexto epidemiológico, hace que las prioridades de investigación se ajusten a una nueva realidad que debe ser incluida en las iniciativas continentales existentes, al mismo tiempo que las agencias nacionales e internacionales deban reorganizar sus criterios para la financiación de la investigación sobre la enfermedad de Chagas.

Se requiere continuar con los esfuerzos en el desarrollo de nuevos medicamentos y también la

**Fig. 3. Efectos medioambientales sobre diferentes efectores y sus consecuencias en enfermedades transmitidas por vectores (Guhl, F. en WHO, Technical Report Series 976, 2013).**

<b>Environmental effects of different drivers and their potential effects on vector-borne diseases in Latin America</b>		
<b>Driver</b>	<b>Potential environmental effect</b>	<b>Potential effect on vectors, pathogens and hosts</b>
<b>Climate change</b>	More frequent extreme high temperatures; altered rainfall patterns	Faster development and increased dispersion of vectors and pathogens; possible increases or reduction in vector populations
<b>Colonization of sylvatic environments/ Mining industry/ Increased population growth/ Deforestation</b>	Increased human entry into sylvatic Amazon Region	More human contact with sylvatic vectors More breeding sites Selection of parasite and insect genotypes
<b>Extensive new agro-Industrial plantations (<i>Elaeis guineensis</i>)</b>	Drastic changes in natural ecosystems	Repercussion still unevaluated
<b>Illicit coca plantations</b>	Drastic changes in natural ecosystems Social conflict	Repercussion partially evaluated
<b>Urbanization</b>	Increased density of human hosts, poorer sanitation, overcrowded human settlements	Increased disease transmission epidemics (dengue fever in Río de Janeiro, yellow fever in Asunción)
<b>El Niño events</b>	Prolonged dry periods in tropical South America, decreased precipitation; increased air temperature	Malaria and dengue outbreaks; new areas of transmission Selection of parasite-reservoir-insect genotypes <sup>a</sup>
<b>Forced human migration</b>	Various, e.g. logging, mining, fires	Urbanization of diseases Increased active and passive transfer of pathogen and vectors

<sup>a</sup> There is a co-evolutionary process between insect vectors and trypanosome transmission. Some triatomine species are able to transmit a particular *Trypanosoma cruzi* population more efficiently. For example, *Triatoma infestans* transmits *T. cruzi* II, while *Rhodnius prolixus* transmits *T. cruzi* I more efficiently. Altered temperatures will favour changed vectors and thus different parasites.

búsqueda de biomarcadores de eficacia terapéutica en pacientes que reciben los actuales medicamentos y que también permitan el pronóstico de la patogénesis. Por otra parte, la transformación de los ecosistemas y las perspectivas futuras sobre el calentamiento global y la transmisión del *T. cruzi* son temas que se deben abordar desde la perspectiva de la investigación básica.

Estas conclusiones se presentan teniendo en cuenta los logros obtenidos hasta la fecha y las oportunidades y desafíos futuros que representan los resultados obtenidos en la investigación biomédica.

## REFERENCIAS

- Bianchi F., Cucunuba Z., Guhl F., Gonzalez N., Freilij H., Nicholls R., *et al.* (2015). Follow-up of an Asymptomatic Chagas Disease Population of Children after Treatment with Nifurtimox (Lampit) in a Sylvatic Endemic Transmission Area of Colombia. *Plos Negl Trop Dis.* 9(2), pp. Article number: e0003465 - 1-Article number: e0003465 - 16.
- DNDi - Drugs for Neglected Diseases initiative (2013). *Proof of concept study of E1224 to treat adults patients with Chagas disease.* Available from: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01489228?term=chagas+disease&rank=9](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01489228?term=chagas+disease&rank=9).
- Diniz L. F., Urbina J. A., de Andrade I. M., Mazzeti A. L., Martins T. A. F., Caldas I. S., *et al.* (2013). Benznidazole and posaconazole in experimental Chagas disease: positive interaction in concomitant and sequential treatments. *Plos Negl Trop Dis* 7: e2367.
- Erazo D., Gottdenker N. L., González C., Guhl F., Cuellar M., Kieran T. J., *et al.* (2019). Generalist host species drive *Trypanosoma cruzi* vector infection in oil palm plantations in the Orinoco region, Colombia. *Parasites Vectors.* 12: 274 <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3519-3>
- Guhl F. & Ramirez J. (2013). Retrospective molecular integrated epidemiology of Chagas disease in Colombia. *Infection, Genetics and Evolution.* 20: 148-154.
- Miles M. A., Llewellyn M. S., Lewis M. D., Yeo M., Baleela R., Fitzpatrick S., *et al.* (2009). The molecular epidemiology and phylogeography of *Trypanosoma cruzi* and parallel research on Leishmania: looking back and to the future. *Parasitology.* 136: 1509-1528.
- Molina I., Prat J. G., Salvador F., Treviño B., Sulleiro E., Serre N., *et al.* (2014). Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med,* 370: 1899-1908.
- Moreira O., Ramirez J., Velasquez E., Melo M., Lima C., Guhl F., *et al.* (2013). Towards the establishment of a consensus real-time qPCR to monitor *Trypanosoma cruzi* parasitemia in patients with chronic Chagas disease cardiomyopathy: A substudy from the BENEFIT trial. *Acta Tropica.* 125: 23-31.
- Morillo C. A., Marín Neto J. A., Avezum A., Rassi, Jr. A., Rosas F., Villena E., *et al.* (2015). Randomized Trial of Benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine,* September 1 2015: 1-11
- Requena-Méndez A., López M. C., Angheben A., Izquierdo L., Ribeiro I., Pinazo M. J., *et al.* (2013). Evaluating Chagas disease progression and cure through blood-derived biomarkers: a systematic review. *Expert Review of Antibody-Infective Therapy.* 11, Issue 9: 957-976
- Schijman A., Bisio M., Guhl F., *et al.* (2011). International Study to Evaluate PCR Methods for Detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in Blood Samples from Chagas Disease Patients. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 5 (1), pp. Article Number: e931-Article Number: e931.
- Tamayo L. D., Guhl F., Vallejo G. A. & Ramirez J. D. (2018). The effect of temperature increase on the development of *Rhodnius prolixus* and the course of *Trypanosoma cruzi* metacyclogenesis. *Plos Negl Trop Dis* 12 (8): e0006735. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006735>
- Viotti R., Alarcon de Noya B., Araujo J., Grijalva M. J., Guhl F., Lopez M., *et al.* (2014). Towards a paradigm shift in the treatment of chronic Chagas disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 58: 635-639.

WHO (2002). *Control of Chagas disease*, Second Report of the World Health Organization Expert Committee, Technical Report Series No. 905, Geneva, p.39-40.

Zingales B., Andrade S., Briones M., Campbell D., Chiari E., Guhl F., *et al.* (2009). A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. **104**: 1051-1054.

Zingales B, Miles M, Moraes C. B., Luquetti A. O., Guhl F, Schijman A, Ribeiro I. (2014). Drug discovery for Chagas disease should consider *Trypanosoma cruzi* strain diversity . *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. **109**: 828-833.

Recibido el XX/XX/20XX  
Aceptado el XX/XX/20XX

