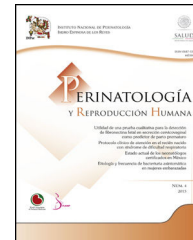




PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



REVISIÓN

Inmunología de la enfermedad de Chagas congénita

J.C. Ceballos-Pomares^a, S. Cuéllar-Rufino^a, M.F. Vazquez-Ortega^a,
J. López-Dominguez^a, V. Romero-Cruz^a y A.L. Calderón-Garcidueñas^{b,*}

^a Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México

^b Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana, Boca del Río, Veracruz, México

Recibido el 27 de septiembre de 2017; aceptado el 29 de enero de 2018

Disponible en Internet el 8 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Chagas;
Congénita;
Inmunología;
Feto;
Madre

KEYWORDS

Chagas disease;
Congenital;
Immunology;
Foetus;
Mother

Resumen

Introducción: En América Latina aproximadamente 1,125,000 mujeres en edad fértil están infectadas con *Trypanosoma cruzi*.

Metodología: Se realizó una revisión de la literatura sobre inmunología de la enfermedad de Chagas congénita.

Resultados: En nuestro país predomina *T. cruzi* TcI. El IFN- γ es la citocina clave en el control de la infección. Los macrófagos de mujeres infectadas que transmiten la enfermedad están menos activados y liberan menor cantidad de TNF- α que los de las mujeres infectadas que no transmiten la enfermedad. Además, presentan menor capacidad para producir IFN- γ en respuesta a *T. cruzi*. La parasitemia intensa favorece la infección congénita.

Conclusiones: Existen diferentes factores inmunológicos que involucran al parásito, al sistema inmune materno y fetal, y a la barrera placentaria.

© 2018 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Immunology of congenital Chagas disease

Abstract

Introduction: In Latin America approximately 1,125,000 women of childbearing age are infected with *Trypanosoma cruzi*.

Methodology: A review of the literature was carried out on the immunology of congenital Chagas' disease.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acald911@hotmail.com (A.L. Calderón-Garcidueñas).

Results: In this country, *T. cruzi* TcI predominates. IFN- γ is the key cytokine in infection control. The macrophages of infected women who transmit the disease are less activated and release less TNF- α than those of infected women who do not transmit the disease. They also have a lower capacity to produce IFN- γ in response to *T. cruzi*. Severe parasitaemia favours congenital infection.

Conclusions: There are different immunological factors that involve the parasite, the maternal and foetal immune system, and the placental barrier.

© 2018 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de Chagas ha sido clasificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las 17 enfermedades tropicales desatendidas. Constituye un problema de salud mundial, con aproximadamente 8 millones de personas infectadas¹.

Se han identificado tres fases en esta enfermedad: aguda, indeterminada y crónica. La fase aguda se presenta cuando el parásito ha sido inoculado por primera vez. Es generalmente asintomática, pero puede producir fiebre y malestar en el 5% de las personas infectadas. Un 50% o más de los infectados permanecerán en una fase indeterminada, asintomática de por vida, sin presentar complicaciones. Después de una década o más, el 20-30% de los infectados presentarán enfermedad cardiovascular con insuficiencia cardíaca, arritmias y tromboembolismo. Otro 15-20% presentarán megaesófago o megacolon².

Cuando esta enfermedad se presenta en el binomio madre-hijo, las repercusiones pueden ser catastróficas para ambos.

La vía transplacentaria implica transmisión vertical y puede ocurrir a partir de la semana 22 (o antes), durante las fases aguda o crónica de la enfermedad materna y en embarazos sucesivos, o durante el parto con la sangre de la madre infectada³.

La infección congénita con *Trypanosoma cruzi* afecta al 5% (rango de 0-28.6%) de los niños nacidos de madres infectadas en áreas endémicas^{4,5}. De acuerdo con la OMS⁶, se estima que en América Latina hay alrededor de 1,125,000 mujeres en edad fértil infectadas con el parásito; de esta cifra, el 50% de casos están reportados en México, Argentina y Colombia⁷⁻⁹; en estos países se ha observado una amplia variabilidad en la prevalencia de enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas, con rangos del 1 al 40%^{10,11}.

En general, se calcula que en América Latina hay más de 15,000 casos anuales de Chagas congénita¹². En Estados Unidos se estiman alrededor de 300,000 casos de enfermedad de Chagas crónica, la mayoría en inmigrantes, y unos 2,000 casos anuales de Chagas congénita^{13,14}.

En 2010, en Brasil, se estimó que 34,629 mujeres embarazadas estaban infectadas y entre 312-1,073 (media, 580 casos) niños nacieron con la infección congénita. En ese país se ha estimado una prevalencia del 1.1% de infección

por *Trypanosoma* en mujeres embarazadas, con una tasa de transmisión vertical del 1.1%¹⁵.

En México, en el período de 2000-2012 se registraron 5,463 casos de enfermedad de Chagas (247 agudos, 171 crónicos con síntomas y 5,045 asintomáticos). De 2000 al 2007 la incidencia fue de entre 0.07 a 0.37 por 100,000 habitantes; en 2008 se registró un aumento a 0.61, y en 2012 la incidencia fue de 0.71/100,000 habitantes¹⁶. En ese período de 2000-2012, la única entidad que no reportó casos fue Chihuahua. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) refirió en un documento técnico de circulación restringida que, para 2005, de los 107 millones de habitantes, en México 1.1 millones estarían infectados; se estimaron 7,700 casos nuevos anuales de transmisión vectorial, 243,000 mujeres en edad fértil infectadas y una incidencia de Chagas congénito de 0.051/100 nacidos en el año¹².

Objetivo

Ante este problema de salud, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión sobre los mecanismos inmunológicos implicados en la enfermedad, desde la perspectiva del parásito, de la madre y del feto. Entender estos mecanismos es esencial para comprender la enfermedad y poder intervenir en su solución cuando el binomio madre-hijo está afectado.

Material y métodos

Se realizó una revisión de la literatura sobre epidemiología de la enfermedad de Chagas, así como de los conceptos actuales con relación a aspectos inmunológicos.

Resultados

Entender la enfermedad de Chagas congénita requiere analizar sus diversos componentes y sus interacciones, de las cuales finalmente dependerá el resultado final: recién nacidos infectados o no¹⁷.

Diagnóstico

De acuerdo con Kemmerling et al.¹⁸, para que pueda considerarse un caso de enfermedad de Chagas congénita se requiere la presencia de tres condiciones: 1. Que la madre

sea seropositiva para el parásito *T. cruzi*. 2. La detección del parásito en el neonato o prueba de su presencia tiempo después del alumbramiento. 3. Que no haya habido contaminación por otros medios (transfusión o transmisión por vector). De entrada, debe comprobarse que la madre está infectada y en el recién nacido se puede detectar el parásito, ya sea por examen microscópico directo o por PCR. Los métodos serológicos se realizan 8-9 meses después del nacimiento, cuando los anticuerpos IgG transferidos por la madre se han eliminado del producto en forma natural¹⁹.

Es importante enfatizar que la infección congénita puede desarrollarse tanto en la fase aguda como en la crónica de la enfermedad materna; la infección se puede repetir en cada embarazo si no se da tratamiento adecuado, y puede transmitirse de una generación a otra (transmisión vertical)²⁰.

Como se mencionó anteriormente, que un feto adquiera la enfermedad depende de varios factores y sus interacciones, incluyendo el tipo y las características del parásito, el sistema inmune materno, un estado —o no— de alta parasitemia materna, la interacción entre el parásito y la placenta (primera barrera fetal) y el propio sistema inmune fetal²¹.

Etiología, el parásito

Para que la enfermedad de Chagas exista deben coincidir el protozoo flagelado *T. cruzi*, responsable directo de la infección, un huésped susceptible y un modo adecuado de transmisión. *T. cruzi* tiene un ciclo biológico peculiar. Este parásito es transmitido al humano tras la picadura del vector que, al defecar, siembra sus heces contaminadas en la piel, muy cerca del sitio de la picadura. Estas heces y la picadura misma producen prurito, que contribuye a que, con el rascado, las heces se acerquen al sitio de punción y de esta manera el parásito pueda penetrar al huésped. El parásito también puede ser transmitido por transfusión sanguínea, por trasplante de órganos contaminados o por ingesta de frutas y verduras, enteras o en jugos, mal lavadas y contaminadas con las heces del parásito (por ejemplo, jugo de caña). *T. cruzi* es muy polimórfico.

T. cruzi se ha clasificado en 6 linajes filogenéticos, o *discrete typing units* (DTU), definidos como una colección de cepas que son genéticamente más cercanas unas de otras en comparación con otras cepas y que comparten uno o varios caracteres específicos. Estos DTU se designan de TcI a TcVI. Estas seis versiones de *T. cruzi* difieren en distribución geográfica, nicho, tipos de vectores y de huéspedes. En América, el TcI es el de mayor distribución²². Este DTU puede a su vez ser clasificado en genotipos mediante marcadores nucleares o mitocondriales²³. Excepto por el DTU TcIV, todos los demás se han encontrado asociados a infección congénita. El DTU TcV se ha reportado en el 80-100% de los casos congénitos en Argentina, Bolivia, Sur de Brasil, Chile y Paraguay²⁴. En México, el tipo I se ha detectado más frecuentemente²⁵. Incluso dentro del tipo I pueden detectarse, por análisis con microsátelites y minixones, diferentes cepas con más susceptibilidad al tratamiento con benznidazole (genotipos 2 y 3) que otras (genotipo 1), lo cual puede influir en el control de la enfermedad tanto materna como del producto¹⁵. Algunas cepas virulentas del tipo TcII y TcVI estimulan la producción de las citocinas

inmunosupresoras TGF- β e IL-10 y/o disminuyen la activación de las células dendríticas²⁶.

Aunque no existe una evidencia contundente de que cierto tipo de DTU se asocie a determinada sintomatología, las manifestaciones digestivas son más frecuentes en la parte sur de América del Sur, sobre todo en Brasil, porción central, en donde predominan TcII, TcV, y TcVI. En contraste, estas manifestaciones son raras en la parte norte de Sudamérica, donde es más frecuente la infección con TcI²⁷. Un estudio reciente mostró que, en ensayos in vitro (cultivos celulares), los parásitos TcII mostraron los más altos parámetros de crecimiento y capacidad infectante, seguidos por TcVI y TcI. En vivo, los parásitos TcII estudiados eran más virulentos y procedían de pacientes con enfermedad severa²⁸.

El parásito es un protista con un flagelo y una sola mitocondria. Su vida es intracelular y en su ciclo de vida puede presentar diferentes morfologías: la amastigota es la forma reproductiva en el interior de células de mamífero (forma oval); la epimastigota, de forma alargada, corresponde a la forma reproductiva en el tracto digestivo de los invertebrados y en medio de cultivo; la tripomastigota, también alargada, es la forma infectante en mamíferos y es posible observarla en la sangre. Cuando un vector infectado pica a su hospedero, deposita en las heces los tripomastigotas metacíclicos; estos ingresan a través de la picadura y cuando penetran en una célula se transforman en amastigotas, que se reproducen mediante mitosis. Cuando hay numerosas amastigotas dentro de la célula infectada, el parásito se transforma en tripomastigota y la célula se rompe, liberando estas formas, para repetir el ciclo²⁹.

Por otro lado, la distribución del parásito está estrechamente relacionada con sus vectores y huéspedes. En el sur de la península de Yucatán, donde se ha estudiado el fenómeno, se ha encontrado que TcIa domina en mamíferos terrestres pequeños de vida salvaje, mientras que los murciélagos tienen un papel clave en la dispersión de TcVI a partir del hábitat silvestre, y los perros, ovejas y seres humanos son conductores de TcVI entre hábitats domésticos y ecotonaes³⁰.

Ambiente materno

¿Cuál es la repercusión de la enfermedad de Chagas en la fertilidad y el embarazo? Un estudio longitudinal en mujeres chilenas mostró que no hubo diferencia en la fertilidad entre mujeres seropositivas y seronegativas para *T. cruzi*³¹. Los reportes antiguos refirieron que los abortos y los mortinatos eran semejantes en mujeres infectadas y no infectadas³² o discretamente mayores entre mujeres seropositivas comparadas con las seronegativas³³. Existen otros reportes que muestran, sin embargo, una fuerte asociación entre las infecciones intrauterinas y trastornos del embarazo como abortos, partos pretérmino, crecimiento intrauterino retardado e incluso preeclampsia³⁴.

Por otro lado, la mortalidad fetal en los casos congénitos ha cambiado con los años. En casos de infección crónica materna, la infección fetal se ve favorecida con parasitemias de alrededor de 10-20 p/ml, es decir, 10-20 más alta que en las mujeres infectadas pero que no transmitieron la enfermedad³⁵.

Durante el embarazo hay un predominio de la respuesta inmune de tipo Th2 que favorece la tolerancia inmunológica hacia el feto³⁶.

Como se recordará, una célula T virgen, auxiliadora o helper, CD4+, puede diferenciarse, dependiendo del estímulo presentado por las células presentadoras de antígeno, hacia cuatro tipos diferentes de linfocitos: Th1, Th2, Th3 y Treg. Las Th1 producen IL-2 e interferón gamma (IFN- γ), que activan a los linfocitos y a los macrófagos, respectivamente, por lo que se reconocen como participantes en la respuesta celular y muy útiles en el combate de patógenos intracelulares. Las Th2 producen IL-4, 5, 6, 9 y 13; estas citocinas estimulan al LB e intervienen en la generación de anticuerpos, por lo que se involucran en la respuesta humoral. Las Th3 producen factor transformante de crecimiento (TGF- β) en el tubo digestivo. En este sitio favorece la tolerancia, ya que esta citocina regula: inflamación, actividad de linfocitos y cicatrización y los Treg, que son linfocitos T que regulan o suprimen a otras células del sistema inmunitario. Las células Treg controlan las respuestas inmunitarias a partículas extrañas o propias y ayudan a prevenir enfermedades autoinmunes³⁷.

En las mujeres embarazadas se ha encontrado que hay un incremento de IgM y una disminución en la expresión de células CD54, de monocitos CD14+ y de citocinas como TNF- α e IFN- γ ^{11,38}. Esta última es una citocina clave contra la infección por *T. cruzi*, ya que activa macrófagos, aumenta la expresión superficial del receptor de la fracción cristalizable de las inmunoglobulinas o FcR (indispensable en la captura de parásitos opsonizados por anticuerpos) y estimula junto con TNF- α la generación de óxido nítrico que mata parásitos^{39,40}.

Al parecer, los macrófagos de mujeres infectadas que transmiten la enfermedad están menos activados y liberan menor cantidad de TNF- α que los de las mujeres infectadas que no transmiten la enfermedad. In vitro, estos macrófagos restauran su actividad al exponerse a IFN- γ ³⁵. Las mujeres que transmiten la enfermedad a sus productos tienen algún defecto de la inmunidad natural y/o adquirida que les condiciona una menor capacidad para producir IFN- γ en respuesta a *T. cruzi*. Esto se apoya en la observación de que el 95% de las mujeres embarazadas infectadas no transmiten los parásitos a sus fetos⁴¹. En los últimos años también se ha hablado acerca del papel de la microbiota materna intestinal, que induce la producción de anticuerpos anti-Gal que son líticos para *T. cruzi*.

Placenta

La interfase materno-fetal mantiene un balance muy delicado entre la tolerancia al feto alogénico y mantener el sistema de defensa contra patógenos. El sistema inmune innato reconoce a lo «propio no infeccioso» de lo «extraño infeccioso» de una manera rápida. De esta forma, las células *natural killer* (NK), las dendríticas y los macrófagos infiltran la decidua y se acumulan alrededor del trofoblasto en su proceso de invasión⁴². Las células del sistema inmune y otras células, como las epiteliales, expresan receptores conocidos como receptores de reconocimiento de patrón (PRR), que reconocen y se ligan a secuencias denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), que se expresan

en la superficie de microorganismos⁴³. La unión PAMP y PRR produce una respuesta inflamatoria contra el patógeno. Entre los PRR destacan los receptores tipo Toll (TLR) por su papel en la interacción entre el trofoblasto y el sistema inmune⁴⁴. Cuando los TLR reconocen a un patógeno, reclutan una proteína intracelular adaptadora de señal, el factor 88 de diferenciación mieloide (MyD88), se produce la activación de la cascada de cinasas y la activación de la vía de NFkB con la producción de una respuesta inflamatoria^{39,45,46}.

Sin embargo, si la interacción del parásito con el sistema inmune materno permite que los parásitos lleguen al espacio sanguíneo intervelloso, estos deberán interactuar con la barrera física constituida por el sinciotrofoblasto y con las citocinas proinflamatorias producidas por estímulo de los receptores de linfocitos T (TLR) que reconocen los PAMP³⁴. Estudios experimentales han demostrado que una baja concentración de parásitos induce la proliferación, la diferenciación y el recambio del sinciotrofoblasto; sin embargo, las altas concentraciones de parásitos inducen destrucción masiva de las células trofoblásticas. Las placentas de mujeres infectadas con *T. cruzi* presentan alteraciones como necrosis, infiltrado inflamatorio, destrucción de células trofoblásticas y nidos de amastigotes^{19,47}. También se ha reportado una alta respuesta inflamatoria en estas placentas, principalmente por macrófagos CD68+, linfocitos T CD8+, células NK y una alta producción de TNF- α ^{39,48}.

Durante la transmisión vertical, el parásito rompe con la barrera formada por el trofoblasto, la lámina basal y el estroma de las vellosidades. *T. cruzi* se adhiere a las células trofoblásticas mediante interacciones entre la calreticulina del parásito y C1q, e induce desensamblaje de los microfilamentos de actina en el citoesqueleto⁴⁷. Por otro lado, el trofoblasto experimenta un recambio epitelial continuo que se considera un tipo de respuesta antiparasitaria innata de la placenta. El trofoblasto es un epitelio en continua renovación y constituye el primer sitio de contacto con el parásito; esta renovación es muy importante, ya que los patógenos antes de invadir a las células deben anclarse a la superficie celular⁴⁸.

Es importante recordar que la placenta se desarrolla a partir de dos estructuras: el corion frondoso, de origen fetal, y la decidua basal, de origen materno⁴⁹, que constituyen una barrera hemo-monocorial. Hasta la semana 20 de gestación esta barrera está constituida por cito y sinciotrofoblasto, tejido conectivo de las vellosidades coriales y endotelio capilar fetal. Posteriormente, las células del sinciotrofoblasto disminuyen y las del sinciotrofoblasto se agrupan para formar nódulos. Esto favorece el intercambio metabólico debido a la formación de zonas citoplásmicas alejadas de los núcleos, de tal forma que los capilares fetales se localizan más cerca del trofoblasto y la membrana placentaria se hace delgada⁵⁰. Aunque se mejora el intercambio metabólico, también se favorece la invasión por diversos patógenos.

Feto

Los parásitos (tripomastigotes) que logran pasar la placenta causan una infección aguda en el feto. La membrana de estos parásitos está cubierta por anticuerpos específicos transferidos de la madre, lo que facilita su entrada a células

que expresan FcR. Las parasitemias en muestras de sangre del cordón umbilical en recién nacidos son mayores (60,000 p/ml) que en sus madres; en algunos casos es más fácil detectar a los parásitos semanas o meses después del nacimiento⁵¹.

Neonato

Durante los primeros meses de vida, el neonato se encuentra protegido contra una gran variedad de microorganismos debido a que la madre transfiere al feto anticuerpos que ha ido desarrollando durante su vida como consecuencia de la memoria inmunológica producida por el contacto que la misma ha tenido con diversos agentes patógenos⁵².

En el neonato, el sistema inmune aún es inmaduro y limitado a la producción de linfocitos Th2, que parecen tener un papel importante en el desarrollo fetal; en este periodo neonatal, las células T y las células dendríticas presentan defectos cualitativos y cuantitativos, lo que limita la respuesta de los linfocitos Th1 CD4+, implicados en controlar patógenos intracelulares. El mecanismo de infección congénito que ocasiona *T. cruzi* es el resultado de interacciones complejas entre el parásito, la madre y el feto.

En recién nacidos infectados se ha encontrado una disminución en la proporción de células CD56 NK, además de una alta respuesta ante *T. cruzi* mediante la liberación de células T CD8+ acompañada de una disminución de IL-4. En cuanto a las células B, estas incrementan la producción de anticuerpos IgG, IgM e IgA³⁹.

En un estudio reciente, los niveles plasmáticos de IL-17A y MCP-1 inducidos por IFN- γ se encontraron aumentados en infantes congénitamente infectados con *T. cruzi*, incluso antes de que desarrollaran parasitemia detectable o seroconversión. Los lactantes diagnosticados entre los 6 y 12 meses también mostraron niveles elevados de IL-6 y de IL-17F al mes de edad. Por el contrario, los niños que no desarrollaron enfermedad de Chagas congénita tuvieron niveles elevados de IFN- γ en comparación con infantes infectados nacidos de madres no infectadas¹⁵. La infección congénita con *T. cruzi* es, pues, el resultado de interacciones complejas entre el parásito, la madre y el feto, a través del sistema inmune materno, la placenta y el sistema inmune del feto³⁹.

¿Qué sucede con el recién nacido no infectado pero hijo de madre seropositiva? En estos niños se ha observado producción de citocinas proinflamatorias, al contrario de lo que sucede en recién nacidos congénitamente infectados, que muestran niveles muy bajos de marcadores inflamatorios y de activación de células NK³⁵. De hecho, los anticuerpos IgG maternos transferidos al feto a través de la placenta pueden contribuir a la reducción de la parasitemia en el producto.

Sistema inmune materno

Recientemente se han estudiado 1,244 mujeres latinoamericanas embarazadas residentes en España, de las cuales 40 tuvieron serología positiva para *T. cruzi*, con una prevalencia del 3.2%. En esta cohorte, mediante PCR solo se detectó un recién nacido infectado, con una tasa de transmisión vertical del 2.8%²⁰. En nuestro país, un estudio similar en

520 mujeres embarazadas habitantes del estado de Guanajuato detectó 20 mujeres seropositivas (4% de prevalencia) y una tasa de transmisión vertical del 0,8%⁵³.

En las mujeres embarazadas se ha encontrado que hay una disminución en la expresión de células CD54, monocitos CD14+ y en la producción de citocinas como TNF- α e IFN- γ y un incremento de IgM^{11,38}. El IFN- γ es una citocina clave para el control de la infección por *T. cruzi*, ya que activa macrófagos, aumenta la expresión superficial de FcR y estimula, junto con TNF- α , la generación de óxido nítrico, que mata parásitos^{11,40}.

Las placentas de mujeres infectadas con *T. cruzi* presentan alteraciones como necrosis, infiltrado inflamatorio, destrucción de células trofoblásticas y nidos de amastigotes^{19,47}. También se ha reportado una alta respuesta inflamatoria en estas placentas, principalmente por macrófagos CD68+, linfocitos T CD8+, células NK y una alta producción de TNF- α ^{11,48}.

Mecanismo de transmisión de la enfermedad de Chagas congénita

De los seis linajes conocidos de *T. cruzi*, todos ellos, excepto el genotipo TcIV, han sido implicados en la enfermedad de Chagas congénita²². La transmisión materno-fetal ocurre por vía transplacentaria, por diseminación hematógena; *T. cruzi* atraviesa las vellosidades placentarias y el epitelio trofoblástico, y parasita macrófagos del corión, conocidos como células de Hofbauer, donde se diferencian en amastigotes^{4,54}.

Este tipo de transmisión materno-fetal es más común y presenta mayor susceptibilidad en el segundo o tercer trimestre del embarazo. Se han observado parásitos junto con inflamación del cordón umbilical y la placa coriónica, lo que sugiere que los parásitos pueden pasar a través de las áreas de la placenta, sin protección trofoblástica⁵.

Además, la enfermedad de Chagas puede adquirirse a través de la ingesta de alimentos contaminados, lo que aumenta la posibilidad de adquirir la infección a través de la ingesta de leche de una madre infectada con el parásito. Sin embargo, aunque esta vía de transmisión aún no ha sido demostrada, este tipo de alimentación no se recomienda en mujeres infectadas¹⁷.

Mecanismos de regulación

Diferentes estudios han demostrado que los mecanismos inmunológicos de regulación son importantes para el control de la enfermedad por *T. cruzi*, principalmente en su etapa crónica, ya que se ha encontrado supresión de células T⁴⁶, disminución en citocinas reguladoras como IL-18⁵⁵ y activación de linfocitos policlonales; estos últimos son activados por la infección, lo que induce apoptosis en las células T⁵⁶. Así mismo, los antígenos que son producidos por *T. cruzi*, como HSP70, también están asociados a apoptosis en linfocitos⁵⁷.

De hecho, en individuos infectados por *T. cruzi* hay incremento en la apoptosis, lo que podría estar actuando como un mecanismo regulatorio, ya que hay un aumento en la activación de células T y TNF- α , además de una mayor producción y regulación de genes asociados con los receptores

de la superfamilia de TNF, como TNFRSF1A y CD27, así como de la caspasa 3⁴⁵.

Otros mecanismos implicados en la regulación de la infección por *T. cruzi* incluyen a macrófagos que fagocitan al parásito, activando oxidasas NADPH, y óxido nítrico sintasa que produce aniones superóxido (O_2^-) y óxido nítrico (NO), que promueven la destrucción de estos organismos mediada por la formación de peroxinitrito, aunado al hecho de que las especies reactivas de oxígeno son reguladoras de la proliferación de células inflamatorias esplénicas y citocinas durante la infección²¹.

En los neonatos que no fueron infectados, aun cuando estos nacieron de madres parasitadas por *T. cruzi*, se han observado respuestas inflamatorias, además de la activación de diferentes tipos celulares, como células dendríticas, células NK y monocitos; la capacidad de estos últimos para eliminar parásitos opsonizados está dada por los anticuerpos conferidos por la madre hacia el neonato⁵⁸.

Y aunque la fase aguda de la enfermedad de Chagas congénita puede cursar asintomática, en otros casos el neonato puede presentar hepatoesplenomegalia, ictericia, hemorragias en la piel y defectos neurológicos⁵⁹.

Conclusiones

Que un producto adquiera la infección congénita depende de varios factores, entre ellos la intensidad de la parasitemia, la virulencia del parásito, la habilidad materna y del feto para desarrollar una respuesta inmune específica y la funcionalidad de la barrera placentaria. Se ha propuesto que las mujeres que transmiten la enfermedad a sus productos tienen algún defecto de la inmunidad natural y/o adquirida que les condiciona una menor capacidad para producir IFN- γ en respuesta a *T. cruzi*. Los macrófagos de estas mujeres están menos activados y liberan menor cantidad de TNF- α que los de las mujeres infectadas que no transmiten la enfermedad. El conocimiento de la inmunología de la enfermedad de Chagas puede contribuir a detectar qué mujeres infectadas estarían en riesgo de tener productos enfermos y de esta manera personalizar el tratamiento a las mujeres con alto riesgo.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

A CONACYT por la beca recibida para los estudiantes de doctorado.

Bibliografía

1. New global effort to eliminate Chagas disease. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007;82:259–60.
2. Stanaway JD, Roth G. The burden of Chagas disease: Estimates and challenges. *Glob Heart.* 2015;10:139–44.
3. Secretaría de Salud. Prevención y control de la enfermedad de Chagas 2013; 213-2018 [consultado 22 Jul 2017]. Disponible en: http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/PAE_PrevencionControlEnfermedadChagas2013_2018.pdf.
4. Gastañaga Holguera T, García Santos FJ, Ángel Herráiz M, Vidart Aragón JA. Enfermedad de Chagas y gestación. *Prog Obstet Ginecol.* 2008;51:365–9.
5. Gebrekristos HT, Buekens P. Mother-to-child transmission of *Trypanosoma cruzi*. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014;3 Suppl 1:S36–40.
6. Organización Mundial de la Salud. Chagas disease in Latin America: An epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:33–43.
7. Basile L, Jansá J, Carlier Y, Salamanca D, Angheben A, Bartoloni A, Seixas A, et al. Chagas disease in European countries: The challenge of a surveillance system. *Eurosurveillance.* 2011;16:1–10.
8. Imai K, Maeda T, Sayama Y, Mikita K, Fujikura Y, Misawa K, et al. Mother-to-child transmission of congenital Chagas disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:146–8.
9. Murillo J, Bofill LM, Bolívar H, Torres-Viera C, Urbina JA, Benhayon D, et al. Congenital Chagas' disease transmission in the United States: Diagnosis in adulthood. *IDCases.* 2016;5:72–5.
10. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, Rodriguez P, Torrico MC, Dramaix M, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;70:201–9.
11. Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, Russomando G, Luquetti A, Freilij H, et al. Congenital Chagas disease: Recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e1250.
12. Pan American Health Organization. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Americas. Washington 2006. OP5/HDM/CD/425-OG [consultado 22 Sep 2017]. Disponible en: <http://ops-uruguay.bvsalud.org/pdf/chagas19.pdf>
13. Buekens P, Almendares O, Carlier Y, Dumonteil E, Eberhard M, Gamboa-Leon R, et al. Mother-to-child transmission of Chagas' disease in North America: Why don't we do more? *Matern Child Health J.* 2008;12:283–6.
14. Montgomery SP, Parise ME, Dotson EM, Bialek SR. What do we know about Chagas disease in the United States. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95:1225–7.
15. Volta BJ, Bustos PL, Cardoni RL, de Rissio AM, Laucella SA, Bua J. Serum cytokines as biomarkers of early *Trypanosoma cruzi* infection by congenital exposure. *J Immunol.* 2016;196:4596–602.
16. Secretaría de Salud. Manual de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas [consultado 22 jul 2017]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/235962/ManualDX.TxEnfermedadCHAGAS2015.pdf>
17. Cevallos AM, Hernández R. Chagas disease: Pregnancy and congenital transmission. *Biomed Res Int.* 2014;2014:401864.
18. Kemmerling U, Bosco C, Galanti N. Infection and invasion mechanisms of *Trypanosoma cruzi* in the congenital transmission of Chagas disease: A proposal. *Biol Res.* 2010;43:307–16.
19. Fretes RE, Kemmerling U. Mechanism of *Trypanosoma cruzi* placenta invasion and infection: The use of human chorionic villi explants. *J Trop Med.* 2012;614820:1–7.
20. Francisco-González LF, Gastañaga-Holguera T, Jiménez Montero B, Daoud Pérez Z, Illán Ramos M, Merino Amador P, et al. Sero-prevalence and vertical transmission of Chagas disease in a cohort of Latin-American pregnant women in a tertiary hospital in Madrid. *An Pediatr (Barc).* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.03.003>, pii: S1695-4033(17)30148-0.
21. Nagajyothi F, Machado FS, Burleigh BA, Jelicks LA, Scherer PE, Mukherjee S, et al. Mechanisms of *Trypanosoma cruzi* persistence in Chagas disease. *Cell Microbiol.* 2012;14:634–43.
22. Zingales B, Miles MA, Campbell DA, Tibayrenc M, Macedo AM, Teixeira MM, et al. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: Rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infect Genet Evol.* 2012;12:240–53.

23. Ramírez JD, Montilla M, Cucunubá ZM, Floréz AC, Zambrano P, Guhl F. Molecular epidemiology of human oral Chagas disease outbreaks in Colombia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2041, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002041>
24. Llewellyn MS, Messenger LA, Luquetti AO, Garcia L, Torrico F, Tavares SB, et al. Deep sequencing of the *Trypanosoma cruzi* GP63 surface proteases reveals diversity and diversifying selection among chronic and congenital Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:e0003458.
25. Brenière SF, Waleckx E, Barnabé C. Over six thousand *Trypanosoma cruzi* strains classified into discrete typing units (DTUs): Attempt at an inventory. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:e0004792.
26. Magalhães LM, Viana A, Chiari E, Galvão LM, Gollob KJ, Dutra WO. Differential activation of human monocytes and lymphocytes by distinct strains of *Trypanosoma cruzi*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;6, 9(7):e0003816.
27. Ostermayer AL, Passos ADC, Silveira AC, Ferreira AW, Macedo V, Prata AR. O inquérito nacional de soroprevalência de avaliação do controle da doença de Chagas no Brasil (2001-2008). *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44 Supl 2:108-21.
28. Oliveira MT, Branquinho RT, Alessio GD, Mello CG, Nogueira-de-Paiva NC, Carneiro CM, et al. TcI, TcII and TcVI *Trypanosoma cruzi* samples from Chagas disease patients with distinct clinical forms and critical analysis of in vitro and in vivo behavior, response to treatment and infection evolution in murine model. *Acta Trop*. 2017;167:108-20.
29. Momen H. Taxonomy of *Trypanosoma cruzi*: A commentary on characterization and nomenclature. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94:181-4.
30. López-Cancino SA, Tun-Ku E, de la Cruz-Felix HK, Ibarra-Cerdeña CN, Izeta-Alberdi A, Pech-May A, et al. Landscape ecology of *Trypanosoma cruzi* in the southern Yucatan Peninsula. *Acta Trop*. 2015;151:58-72.
31. Schenone H, Contreras MC, Borgono JM, Rojas A, Villarroel F. Congenital Chagas' disease in Chile. Longitudinal study of the reproductivity of women with or without Chagas' disease and of some parasitological and clinical parameters of them and their corresponding children. *Bol Chil Parasitol*. 1985;40:24-9.
32. Teruel JR, Nogueira JL. Fetal losses in a high prevalence area of chronic Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1970;12:239-44.
33. Azogue E, La Fuente C, Darras CH. Congenital Chagas' disease in Bolivia: Epidemiological aspects and pathological findings. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1985;79:180.
34. Koga K, Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63:587-600.
35. Hermann E, Berthe A, Truyens C, Alonso-Vega C, Parrado R, Torrico F, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor expression induction on neonatal CD8+ T cells in vitro and following congenital infection with *Trypanosoma cruzi*. *Immunology*. 2010;129:418-26, 2010.
36. Raghupathy R, Kalinka J. Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation. *Front Biosci*. 2008;1: 985-94.
37. Okada R, Kondo T, Matsuki F, Takata H, Takiguchi M. Phenotypic classification of human CD4+ T cell subsets and their differentiation. *Int Immunol*. 2008;20:1189-99.
38. Grinnage-Pulley T, Scott B, Petersen CA. A mother's gift: Congenital transmission of *Trypanosoma* and *Leishmania* species. *PLoS Pathog*. 2016;12:e1005302.
39. Carlier Y, Truyens C. Congenital Chagas disease as an ecological model of interactions between *Trypanosoma cruzi* parasites, pregnant women, placenta and fetuses. *Acta Tropica*. 2015;151:e1250.
40. Stahl P, Ruppert V, Schwarz RT, Meyer T. *Trypanosoma cruzi* evades the protective role of interferon-gamma-signaling in parasite-infected cells. *PLoS One*. 2014;9:e110512.
41. Racicot K, Kwon JY, Aldo P, Silasi M, Mor G. Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72:107-16.
42. Kammerer U, Eggert AO, Kapp M, McLellan AD, Geijtenbeek TB, Dietl J, et al. Unique appearance of proliferating antigen-presenting cells expressing DC-SIGN (CD209) in the decidua of early human pregnancy. *Am J Pathol*. 2003;162: 887-96.
43. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: The virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*. 1997;91:295-8.
44. Gordon S. Pattern recognition receptors: Doubling up for the innate immune response. *Cell*. 2002;111:927-30.
45. Chaves AT, de Assis Silva Gomes Estanislau J, Fiuza JA, Carvalho AT, Ferreira KS, Fares RC, et al. Immunoregulatory mechanisms in Chagas disease: Modulation of apoptosis in T-cell mediated immune responses. *BMC Infect Dis*. 2016;16:1-11.
46. De Araujo FF, Correa-Oliveira R, Rocha MO, Chaves AT, Fiuza JA, Fares RC, et al. Foxp3+CD25(high) CD4+ regulatory T cells from indeterminate patients with Chagas disease can suppress the effector cells and cytokines and reveal altered correlations with disease severity. *Immunobiology*. 2012;217: 768-77.
47. Castillo C, Ramirez G, Valck C, Aguilar L, Maldonado I, Rosas C, et al. The interaction of classical complement component C1 with parasite and host calreticulin mediates *Trypanosoma cruzi* infection of human placenta. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7:e2376.
48. Liempi A, Castillo C, Carrillo I, Munoz L, Droguett D, Galanti N, et al. A local innate immune response against *Trypanosoma cruzi* in the human placenta: The epithelial turnover of the trophoblast. *Microb Pathog*. 2016;99:123-9.
49. Cross JC. Placental function in development and disease. *Reprod Fertil Dev*. 2016;18:71-6.
50. Moore KL, Perseaud TVN. The Developing Human, Clinically Oriented Embryology. 7th edition Elsevier; 2004.
51. Bua J, Volta BJ, Perrone AE, Scollo K, Velázquez EB, Ruiz AM, et al. How to improve the early diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection: Relationship between validated conventional diagnosis and quantitative DNA amplification in congenitally infected children. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2476.
52. Faucette AN, Pawlitz MD, Pei B, Yao F, Chen K. Immunization of pregnant women: Future of early infant protection. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:2549-55.
53. Montes-Rincón LM, Galaviz-Silva L, González-Bravo FE, Molina-Garza ZJ. *Trypanosoma cruzi* seroprevalence in pregnant women and screening by PCR and microhaematocrit in newborns from Guanajuato, Mexico. *Acta Trop*. 2016;164:100-6.
54. Schijman AG. Congenital Chagas Disease. En: *Perspectives in Medical Virology*; 2006. p. 223-58.
55. Esper L, Utsch L, Soriani FM, Brant F, Esteves Arantes RM, Campos CF, et al. Regulatory effects of IL-18 on cytokine profiles and development of myocarditis during *Trypanosoma cruzi* infection. *Microbes Infect*. 2014;16:481-90.
56. Minoprio P, Itohara S, Heusser C, Tonegawa S, Coutinho A. Immunobiology of murine *T. cruzi* infection: The predominance of parasite-nonspecific responses and the activation of TCRI T cells. *Immunol Rev*. 1989;112:183-207.
57. Maranon C, Planelles L, Alonso C, Lopez MC. HSP70 from *Trypanosoma cruzi* is endowed with specific cell proliferation potential leading to apoptosis. *Int Immunol*. 2000;12: 1685-93.
58. Carlier Y, Sosa-Estani S, Luquetti AO, Buekens P. Université Libre de Bruxelles, Belgique, Tulane University, USA, Ministry of Health, Argentina, Universidad Federal de Goiás, Brasil. Congenital Chagas disease: an update. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110:363-8.
59. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis*. 2001;1:92-100.