

Enfermedad de Chagas congénita: ¿Cómo y por qué *Trypanosoma cruzi* se transmite de madres a fetos?

Congenital Chagas disease: How and why is Trypanosoma cruzi transmitted from mother to fetus?

YVES CARLIER, MD, PHD^a

RESUMEN

¿Por qué el 5 % de las embarazadas con infección crónica por *Trypanosoma cruzi* transmite el parásito a su descendencia, mientras que el 95 % no lo hace? Se necesitan respuestas a esta pregunta principal para mejorar los programas destinados a detectar, controlar o eliminar la enfermedad de Chagas congénita que se ha convertido en un importante problema de salud pública mundial.

De hecho, esto se debe a mecanismos complejos que involucran no solo al parásito transmitido, sino también otros elementos maternos como características de la barrera placentaria y las respuestas inmunitarias de la madre y de la descendencia. Estos mecanismos modulan la aparición de la infección por *T. cruzi* en el feto y su eventual desarrollo en formas más o menos graves de enfermedad de Chagas congénita en el recién nacido. Estas formas graves, felizmente, son menos observadas hoy en día. El presente artículo propone una visión sintética sobre estos mecanismos y las interacciones graduales entre la placenta humana y los parásitos presentes en la sangre materna.

Palabras clave: *Enfermedad de Chagas congénita; infección congénita por Trypanosoma cruzi; interacciones Trypanosoma cruzi-placenta; trans-*

misión materno-fetal de Trypanosoma cruzi; respuestas inmunes maternas/fetales/neonatales a Trypanosoma cruzi.

SUMMARY

Why do 5% of pregnant women with chronic infection with *Trypanosoma cruzi* transmit the parasite to their offspring, while 95% do not? Answers to this main question are needed to improve programs to detect, control, or eliminate congenital Chagas disease, which has become a major global public health problem.

In fact, this is due to complex mechanisms that involve not only the transmitted parasite, but also other maternally transmitted elements, the placental barrier, and the immune responses of the mother and offspring. These mechanisms modulate the appearance of *T. cruzi* infection in the fetus and its eventual development in more or less severe forms of congenital Chagas disease in the newborn. Such severe forms, fortunately, are less observed today. This article proposes a synthetic view of these mechanisms and the gradual interactions between the human placenta and the parasites present in maternal blood.

Key words: *Congenital Chagas disease; congenital infection with Trypanosoma cruzi; Trypanosoma cruzi-placenta interactions; maternal-fetal transmission of Trypanosoma cruzi; maternal/fetal/neonatal immune responses to Trypanosoma cruzi.*

a. Laboratoire de Parasitologie, Faculté de Médecine, Université Libre de Bruxelles (ULB), Bruxelles, Belgium. Department of Tropical Medicine, School of Public Health and Tropical Medicine, Tulane University, New Orleans, LA, USA

Correspondencia: yves.carlier@ulb.be

Conflicto de interés: ninguno que declarar.

Fuente de financiación: no se cuenta con financiación alguna para el presente trabajo.

1. BREVE INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD DE CHAGAS CONGÉNITA

La enfermedad de Chagas congénita (ECC) es causada por la transmisión materno-fetal del pa-

rásito *Trypanosoma cruzi*. Puede surgir en las fases aguda, reactivada y crónica de la infección materna, ser recurrente en cada embarazo (es decir, durante todo el período fértil de la vida de la mujer) y ocurrir de una generación a otra. Este patrón de transmisión conduce a la agrupación familiar de casos de transmisión congénita y facilita la propagación descontrolada de la enfermedad de Chagas (EC) a lo largo del tiempo. Se puede encontrar información más detallada con más referencias sobre el tema en revisiones anteriores.¹⁻³

La OMS estima que 1 125 000 mujeres en edad fértil están infectadas por *T. cruzi* con una incidencia de infección congénita de 8 668 casos/año, en los 21 países latinoamericanos donde actualmente la EC es endémica (con casi el 50 % de los casos de ECC agrupados en México, Argentina y Colombia).^{4,5}

La mayoría de los casos de infección congénita provienen de madres infectadas por insectos vectores, desde la infancia, al residir en zonas endémicas. La transmisión congénita sería responsable del 22,5 % de las nuevas infecciones anuales y a medida que se controlen las otras vías de transmisión (p. ej.: vectorial y transfusional), se destacaría la importancia de la misma.^{4,6}

Las migraciones de personas latinoamericanas han promovido la EC como una enfermedad global y ahora se observan casos de ECC en Europa (principalmente España), EEUU., Canadá y Japón.^{2,5} Por lo tanto, la ECC sigue siendo un problema de salud pública global de relevancia aunque no bien apreciado. Más información sobre su epidemiología, aspectos clínicos (morbilidad y mortalidad), así como el tratamiento se detallan en otros artículos de esta revisión especial.⁷

En América Latina se estima que alrededor del 5 % de las embarazadas con infección crónica por *T. cruzi* (la fase más frecuente de la infección) transmite el parásito a su descendencia.⁸ ¿Porqué 5 % de estas embarazadas transmite el parásito, mientras que 95 % no lo hace? Se necesitan respuestas a esta pregunta para mejorar los programas destinados a detectar, controlar o eliminar la ECC.

De hecho, esto se debe a mecanismos complejos que involucran no solo al parásito transmitido (cantidades y características), sino también a otros elementos maternos transmitidos (p. ej., anticuerpos), características de la barrera placentaria (con sus fortalezas y debilidades) y las respuestas inmunitarias de la madre y de la descendencia, modu-

lando la aparición y el desarrollo posterior de la infección por *T. cruzi* en el feto y el recién nacido, es decir la gravedad de la ECC.

El presente artículo propone una visión sintética sobre estos mecanismos y las interacciones graduales entre la placenta humana frente a los parásitos presentes en la sangre materna y sus consecuencias.

2. ¿QUÉ TIPO DE PARÁSITOS *T. CRUZI* SE TRANSMITEN?

Es importante recordar que los sujetos infectados por *T. cruzi* albergan dos formas diferentes del parásito; 1) el tripomastigote sanguíneo libre y móvil (20-25 x 2-4 μ m), capaz de infectar células, pero incapaz de dividirse, y también, 2) células infectadas con amastigotes, la forma de división intracelular del parásito (2-4 μ m), desprovista de flagelo libre y de motilidad. El tripomastigote sanguíneo puede potencialmente infectar todas las células nucleadas, incluidos los monocitos sanguíneos. Dentro de la célula, se diferencia en amastigote que inicia un proceso de división binaria que se repite cada 12-14 horas. Cuando la célula está saturada de parásitos, los amastigotes comienzan su diferenciación en tripomastigotes. Los intensos movimientos de los tripomastigotes rompen la célula, liberando parásitos susceptibles de invadir otras células.

Sobre la base de diferentes enfoques moleculares, *T. cruzi* se ha clasificado en linajes filogenéticos, llamados "unidades de tipificación discretas" (DTU) denominadas TcI a TcVI.⁹ Cinco DTU de *T. cruzi* (TcI, TcII, TcIII, TcV y TcVI) y asociaciones de ellas (co-infecciones) se identificaron en casos humanos de infección congénita. La DTU TcV se encontró en 80 a 100 % de los casos congénitos en Argentina, Bolivia, el sur de Brasil, Chile y Paraguay. Las mismas DTUs generalmente se detectan en las madres y sus recién nacidos infectados, así como en gemelos o hermanos con infección congénita nacidos en gestaciones consecutivas. Utilizando los marcadores moleculares actuales de las DTUs de *T. cruzi*, no hay evidencia clara de una relación entre las DTUs y la infección congénita en humanos.³

Sin embargo, varias poblaciones de parásitos pueden pertenecer a cada DTU. De hecho, mediante el análisis filogenético de otras secuencias específicas (p. ej., la región intergénica del minión del ADN de *T. cruzi*), se pudo observar una fuerte asociación entre haplotipos del parásito y



la infección congénita de los recién nacidos.¹⁰ Esto abre la puerta a una reevaluación de la posible relación entre la diversidad del parásito y la transmisión de la ECC.

3. ¿QUÉ CANTIDAD DE PARÁSITOS SE DETECTA EN LAS MUJERES EMBARAZADAS PARA QUE SEA POSIBLE LA TRANSMISIÓN?

La parasitemia, aunque fluctuante durante el embarazo, es un factor clave para la transmisión congénita. El 5 % de las mujeres crónicamente infectadas que transmiten parásitos (véase 1.) presentan alrededor de 10-20 parásitos (p)/mL, es decir 10-20 veces más que en las mujeres no transmisoras.

Sin embargo, en mujeres embarazadas que presentan parasitemias mucho más altas, como en la infección aguda o la EC reactivada (p. ej.: en caso de co-infección con el VIH asociada a alteraciones de la respuesta inmune materna), la tasa de transmisión se eleva al 54 % y 100 % respectivamente.³

4. ¿SE TRANSMITEN TAMBIÉN OTROS ELEMENTOS ADEMÁS DE LOS PARÁSITOS?

El pasaje transplacentario de IgG materna a través de los receptores para la porción Fc de las inmunoglobulinas (FcRn) expresadas en el trofoblasto ocurre en la EC (con niveles y respuesta de anticuerpos específicos contra *T. cruzi* similares a los de sus madres) como en otras infecciones. Estos anticuerpos transferidos pueden persistir hasta 8 o 9 meses después del nacimiento.¹¹ La infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas también estimula la producción de citocinas pro-inflamatorias, cuya IL-6 puede transferirse al feto.^{3,12}

Es probable que los antígenos circulantes (excretados y secretados), así como las moléculas degradadas (incluido el ADN) de los parásitos maternos, también con actividad pro-inflamatoria, se transfieran a través de la placenta. Todos estos elementos pueden modular las respuestas fetales/neonatales a los parásitos transmitidos.

5. ¿POR CUALES VÍAS SE TRANSMITEN LOS PARÁSITOS *T. CRUZI*?

La contaminación fetal con parásitos provenientes del líquido amniótico o de la pared uterina, y/o la transmisión posnatal por la lactancia materna siguen siendo una posibilidad en la infec-

ción aguda o en la infección reactivada, en las que se observan importantes parasitemias e infecciones tisulares maternas (véase 3.), aunque estas rutas son poco probables en infecciones crónicas.^{2,3}

Con respecto a la posible transmisión posnatal de parásitos a través de la leche materna, solo dos reportes mencionan tal posibilidad, pero la detección del parásito podría haber estado relacionada con una contaminación de la leche recolectada con sangre materna.¹³⁻¹⁵

Otros estudios no observaron parásitos en la leche de mujeres o animales infectados.² Además, los tripomastigotes sanguíneos, a diferencia de los tripomastigotes metacíclicos que expresan Tcgp82 (involucrados en la contaminación oral con *T. cruzi*), no pueden adherirse y migrar a través de la capa de mucina gástrica y no sobreviven en el medio gástrico,^{16,17} lo que debería evitar su transmisión a los recién nacidos en los casos en que los parásitos pudieran estar presentes en la leche materna. Entonces, la placenta es, de hecho, el órgano fetal clave frente a los parásitos presentes en la sangre materna.

6. ¿CÓMO ACTÚA LA PLACENTA CONTRA LA TRANSMISIÓN DEL PARÁSITO?

Los parásitos (tripomastigotes y monocitos infectados con amastigotes, véase 2.) presentes en la sangre de los espacios intervillosos de la placenta pueden transmitirse de la mujer embarazada al feto. Esto requiere que los parásitos atraviesen o sorteen las dos principales líneas de defensa de la placenta: 1) el trofoblasto; y, 2) la membrana basal y el estroma veloso, para ganar vasos fetales.

La placenta es una barrera física frente a los parásitos. Las vellosidades coriónicas de la placenta humana que flotan en la sangre intervillosa materna están cubiertas por el trofoblasto (la primera línea de defensa de la placenta) que está formada por un epitelio de revestimiento con dos capas de células: una capa externa llamada sincitiotrofoblasto (privada de uniones intercelulares y, por lo tanto, que impide el cruce del parásito entre las células trofoblásticas) y una capa interna proliferativa y germinativa denominada citotrofoblasto. Las células trofoblásticas también cubren estructuras no velosas (p. ej.: la placa coriónica) y migran desde la placenta hacia la pared uterina. En gran medida, solo el sincitiotrofoblasto se interpone entre la sangre materna y los tejidos fetales, ya que el número de células del citotrofoblasto disminuye durante el período de gestación. El trofoblasto

está separado del tejido conectivo fetal del estroma veloso, que contiene los capilares fetales, por una membrana basal, tanto esta como el estroma veloso están formados por una matriz extracelular fibrinoide, compuesta principalmente por fibronectina, colágeno y laminina. Ambos constituyen la segunda línea de defensa placentaria.¹⁸ Así, el trofoblasto, la membrana basal y el estroma veloso constituyen una barrera física a los patógenos presentes en la sangre materna.^{19,20}

Sin embargo, dicha barrera placentaria presenta debilidades ya que algunas áreas no están cubiertas por el trofoblasto, como la zona marginal que une las membranas a las placas coriónica y basal. Esta última está constituida por células musculares lisas embebidas en una matriz extracelular, pero recubierta únicamente por un epitelio no trofoblástico de origen tanto materno como fetal.^{21,22}

La placenta es también un órgano inmunológico activo frente a patógenos, siendo capaz de iniciar una respuesta inmune innata y puede liberar citocinas pro-inflamatorias, quimiocinas, intermediarios reactivos de oxígeno y nitrógeno (NO) y péptidos antimicrobianos, a través de los receptores Toll-Like (TLR). Estos últimos se expresan en el trofoblasto y reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs).^{20,23}

Otra faceta de la respuesta inmunitaria innata de la placenta es la renovación continua del epitelio del trofoblasto (y la subsiguiente fusión del citotrofoblasto), lo que da como resultado la eliminación del patógeno adherido a la capa celular superficial. Este mecanismo, iniciado y regulado a nivel post-transcripcional por microRNAs del trofoblasto,²⁴ contribuye a la resistencia de la placenta a las infecciones virales y se ha demostrado inicialmente en la infección por *T. cruzi* (véase 7).^{25,26}

7. ¿CUÁLES SON LAS INTERACCIONES DE *T. CRUZI* CON LA PLACENTA Y CÓMO OCURRE LA TRANSMISIÓN DEL PARÁSITO AL FETO/NEONATO?

Con base en las diversas observaciones in vitro, ex vivo e histopatológicas, se pueden representar cuatro escenarios principales de interacciones entre el parásito y la placenta, considerando la importancia de la parasitemia materna, las lesiones placentarias y la ocurrencia de transmisión.³

Tres escenarios pueden suceder durante el embarazo:

1) En caso de altas parasitemias en la sangre del espacio intervilloso (p. ej.: $>10^2$ - 10^3 p/ml),

las defensas innatas de la placenta se activan intensamente y están incrementadas. La inflamación de la placenta (placentitis) es acentuada y desarrolla efectos patológicos en lugar de protectores (generando una tormenta citoquinica), con la liberación masiva de TNF- α que contribuye a la ruptura del trofoblasto y del estroma veloso, así como a la mortalidad fetal y neonatal. La elevada producción local de otros mediadores inflamatorios, como especies reactivas de oxígeno, NO y peroxinitrito, tienen efectos nocivos sobre la vascularización placentaria.^{27,28} Esto conduce a una ruptura de la barrera anatómica placentaria, lo que resulta en la transmisión de grandes cantidades de tripomastigotes libres, así como de células infectadas por amastigotes y en ECC grave y mortal. Es probable que sea este proceso el que se desarrolla en las observaciones de abortos, mortinatos o recién nacidos vivos con ECC severa, nacidos de mujeres que presentan parasitemias particularmente altas, como en el caso de infección aguda o reactivada durante el embarazo. Tales casos se observaron con frecuencia en el pasado, pero mucho menos en la actualidad.

2) Cuando hay cantidades moderadas de parásitos en la sangre del espacio intervilloso (p. ej., 10-20 hasta 100 p/ml, véase 3.), se activan las defensas innatas de la placenta (véase 6.). Sin embargo, dicha activación sigue siendo limitada, ya que *T. cruzi*, al ser parcialmente deficiente en PAMPs potentes,²⁹ difícilmente pueda estimular los TLR expresados en el trofoblasto. La barrera placentaria no se destruye y su activación es suficiente para evitar el paso del trofoblasto.

Sin embargo, la población de parásitos presente en el espacio intervilloso puede infectar las células epiteliales de la zona marginal privada de trofoblasto (véase 6.). *T. cruzi* puede unirse a moléculas de la matriz extracelular placentaria como glicosaminoglicanos, fibronectina y laminina, utilizando moléculas de superficie como las gp85 y gp83 y desorganizarla gracias a varias proteasas como la cruzipaina, capaz de destruir el colágeno I. Esto facilita la motilidad del parásito en el tejido y su entrada a otras células. Los parásitos que sobreviven a la segunda línea de defensa placentaria mesenquimatosa pueden propagarse fácilmente mediante infecciones sucesivas de fibroblastos, miofibroblastos y macrófagos (células de



Hofbauer) dentro del corion.

Finalmente, ellos infectan los miocitos y las células endoteliales que recubren los vasos fetales incrustados en la placa coriónica o el cordón umbilical y acceden a la circulación fetal.^{1-3,30} Además, la infección que se propaga en las membranas que rodean al feto induce su fragilización, lo que conduce a su ruptura y a nacimiento prematuro, observado con frecuencia en estos casos. Esta situación probablemente corresponde a las infecciones congénitas leves (asintomáticas o paucisintomáticas) por *T. cruzi* comúnmente observadas hoy en día en el 5 % de los recién nacidos vivos de mujeres crónicamente infectadas. Es importante subrayar que esta interpretación deriva de observaciones parasitológicas e histopatológicas directas de placentas de mujeres crónicamente infectadas, aunque los resultados reportados de explantes de placenta se presentan generalmente por infecciones experimentales usando elevadas cantidades de parásitos mayores de lo que se observa in vivo.³¹

- 3) En caso de escasas cantidades de parásitos presentes en la sangre intervellosa (+/- <10 p/mL), no hay transmisión de parásitos, ni alteración de la barrera placentaria. La respuesta inflamatoria innata de la placenta no se activa o se activa escasamente, mientras que la renovación del trofoblasto dificulta la transmisión del parásito (véase 6.). Esto podría corresponder al 95 % de las mujeres embarazadas crónicamente infectadas que muestran bajas parasitemias y dan a luz recién nacidos no infectados.

Durante el trabajo de parto podría suceder que las rupturas/desgarros de la placenta que aparecen naturalmente con las contracciones que ocurren en ese momento, posibiliten la transmisión de parásitos (tripomastigotes sanguíneos y células infectadas con amastigotes), independientemente de la activación de las defensas innatas de la placenta. Aunque esta vía se desarrolla para la transmisión de leucocitos infectados por el VIH,³² queda por determinar el porcentaje de infección congénita ocasionado por *T. cruzi* debido a este modo de transmisión.

Sin embargo, los datos reportados³³ y los investigados (Carlier y col., datos no publicados) no muestran diferencias significativas al comparar

las tasas de transmisión en partos vaginales y por cesárea. Esto indica que, probablemente, la mayoría de las transmisiones ocurren antes del parto, pero no excluye la posible transmisión adicional posterior durante el trabajo de parto.

8. ¿CUÁL ES EL PAPEL DE LOS FACTORES INMUNOLÓGICOS EN EL DESARROLLO DE LA ECC?

8.1. Papel de los factores inmunológicos maternos

Los anticuerpos IgG específicos de *T. cruzi* maternos tienen un papel protector al favorecer la destrucción de los parásitos circulantes a través de fagocitos activados que expresan FcR, contribuyendo asimismo a limitar la parasitemia (factor determinante de la transmisión, véase 3.).

Las mujeres embarazadas que transmiten una infección congénita presentan algún defecto en su respuesta inmune innata y adaptativa. Sus monocitos muestran un fenotipo menos activado y liberan menos TNF- α (inmunidad innata), y sus células T producen tres veces menos IFN- γ en comparación con mujeres no transmisoras (inmunidad adaptativa). Este último defecto probablemente contribuye a aumentar su parasitemia.^{1,2,34}

Por el contrario, una fuerte respuesta inmunitaria innata materna se asocia con la ausencia de transmisión congénita en mujeres infectadas que, no transmiten la parasitosis.¹² El ambiente pro-inflamatorio que ocurre en diferentes etapas de la gestación³⁵ podría contribuir a reactivar las respuestas innatas durante la infección crónica para mantener a las mujeres infectadas alejadas de la transmisión congénita.

Resta explorar las razones de los defectos en la respuesta inmunitaria de las madres transmisoras que podrían estar asociadas a factores genéticos. De hecho, el agrupamiento familiar de casos congénitos (véase 1.), así como la persistencia después del parto, de la deficiencia de la respuesta de IFN- γ en las madres transmisoras,³⁴ sugiere que algunas madres pueden mostrar un fenotipo/genotipo "transmisor".

8.2. Papel de los factores inmunológicos fetales/neonatales

El desarrollo de la ECC en fetos/recién nacidos depende de: 1) la cantidad de parásitos transmitidos por las madres (véase 3.); 2) la capacidad de la(s) cepa(s) del parásito infectante para invadir y multiplicarse en células/tejidos (virulencia; véa-

se 2.); 3) la respuesta inmunitaria de la placenta; 4) el tiempo ocurrido desde el momento de la transmisión (durante el embarazo) hasta el parto, permitiendo la multiplicación del parásito en el feto,³⁶ y finalmente, 5) la amplitud de las propias respuestas inmunes individuales fetales/neonatales innatas y/o adaptativas contra los parásitos, moduladas por la influencia materna.⁷

De hecho, las parasitemias de los neonatos al nacer (cordón umbilical) pueden ser menores, similares o mayores que en las madres. La morbilidad y la mortalidad de la ECC están directamente asociadas con las parasitemias neonatales. Los casos mortales pueden mostrar hasta 60 000 p/mL. Las cargas parasitarias de los neonatos sobrevivientes aumentan hasta 1-3 meses después del nacimiento, antes de disminuir a medida que la infección entra en la fase crónica.³⁷⁻³⁹

Los estudios comparativos en neonatos infectados y no infectados de madres infectadas por *T. cruzi* indican que los neonatos infectados desarrollan respuestas inmunitarias innatas débiles (como sus madres),^{1-3,40} pero pueden presentar respuestas de linfocitos T, principalmente de los linfocitos T CD8+ con actividades citotóxicas y productores de IFN- γ (respuesta inmunitaria de tipo 1).⁴¹

Sin embargo, esta respuesta adaptativa es insuficiente para controlar la carga parasitaria y curar completamente la infección congénita. La capacidad celular de los recién nacidos infectados para producir IFN- γ determina su propia carga parasitaria y la subsiguiente gravedad de la ECC.

Queda por explorar el papel de los factores genéticos fetales/neonatales en el desarrollo de la ECC, como en el caso de las madres. Sin embargo, si los factores genéticos derivados de la madre están involucrados (como, por ejemplo, el genotipo "transmisor"), sus efectos en el recién nacido podrían ser diferentes, ya que la mitad de sus antecedentes genéticos también derivan de su padre.

Es interesante destacar otra posibilidad especulativa/teórica (porque es difícil objetivarla), la infección congénita leve auto-curada en recién nacidos que habrían desarrollado respuestas inmunes suficientemente adecuadas para eliminar los parásitos transferidos a través de la placenta (esta posibilidad requeriría repetir las pruebas de diagnóstico a diferentes tiempos después del nacimiento antes de declarar una ECC).

9. CONCLUSIONES

Conjuntamente, los datos presentados aquí contribuyen a responder a la pregunta principal mencionada arriba (véase 1.): ¿Por qué alrededor del 5% de las mujeres embarazadas infectadas con *T. cruzi* transmiten el parásito a su feto/recién nacido mientras que el 95 % no lo hace?

En efecto, estos datos muestran:

1) el papel central de las respuestas inmunes en mujeres embarazadas para limitar la parasitemia materna a niveles compatibles con la capacidad de defensa de la placenta, lo que probablemente ocurre en casi el 95 % de las mujeres embarazadas infectadas que no transmiten parásitos a sus fetos;

2) que la mayoría de los casos de transmisión congénita de parásitos observados en la actualidad (alrededor del 5 %) resultan del filtrado/cribado de parásitos debido a una debilidad placentaria a nivel de la zona marginal desprovista de sincitiotrofoblasto para invadir los fetos;

3) una proporción pequeña de ECC probablemente se deba a parasitemias maternas más importantes que no pueden controlar ni las respuestas inmunitarias de las madres, ni las defensas placentarias, como en el caso de infecciones maternas agudas o reactivadas;

4) la gravedad de la ECC depende principalmente de la capacidad de las respuestas inmunitarias fetales/neonatales para controlar la multiplicación del parásito; ésta no es tan débil como se pensaba anteriormente, lo que probablemente explica que la mayoría de los casos de infección congénita por *T. cruzi* sean asintomáticos o pauci-sintomáticos. Sin embargo, tales consideraciones deben completarse con nuevas investigaciones sobre parámetros que pueden modificar dicha relación compleja materno-fetal (diversidad molecular del parásito, microbiomas maternos, microRNAs trofoblásticos, exovesículas y genética del huésped) para perfeccionar los programas destinados a controlar o eliminar la ECC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carlier Y, Truyens C. Congenital Chagas disease as an ecological model of interactions between *Trypanosoma cruzi* parasites, pregnant women, placenta and fetuses. *Acta Trop* 2015; 151:103-15.
2. Carlier Y, Truyens C. Maternal-fetal transmission of *Trypanosoma cruzi*. En: Telleria J, Tibayrenc M, eds. *American trypanosomiasis-Chagas disease. One hundred years of research*. UK, USA: Elsevier, 2^{da} edición. 2017. Cap 23: 517-559. ISBN 978-0-12-801029-7.



3. Carlier Y, Schijman A G, Kemmerling U. Placenta, *Trypanosoma cruzi* and congenital Chagas disease. *Curr Trop Med Rep* 2020; 7 (4):172-182. Doi.org/10.1007/s40475-020-00210-5.
4. World Health Organization (WHO). Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; 90(6):33-43.
5. Santana KH, Oliveira LGR, Barros de Castro D, et al. Epidemiology of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in the Americas: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2020; 25(7):752-763. Doi: 10.1111/tmi.13398.
6. Picado A, Cruz I, Redard-Jacot M, et al. The burden of congenital Chagas disease and implementation of molecular diagnostic tools in Latin America. *BMJ Global Health* 2018; 3(5):e001069.
7. Basile L, Jansà JM, Carlier Y, et al. Chagas disease in European countries: The challenge of a surveillance system. *Euro Surveill* 2011; 16(37):19968.
8. Howard E, Xiong X, Carlier Y, et al. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2014; 121(1):22-33.
9. Zingales B, Miles MA, Campbell DA, et al. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: Rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infect Genet Evol* 2012; 12(2):240-53.
10. Herrera C, Truyens C, Dumonteil E, et al. Phylogenetic Analysis of *Trypanosoma cruzi* from Pregnant Women and Newborns from Argentina, Honduras, and Mexico Suggests an Association of Parasite Haplotypes with Congenital Transmission of the Parasite. *J Mol Diagn* 2019; 21(6):1095-100.
11. Carlier Y, Altcheh J, Angheben A, et al. Congenital Chagas disease: Updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; 13 (10): e0007694. Doi.org/10.1371/journal.pntd.0007694.
12. Vekemans J, Truyens C, Torrico F, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection upregulates capacity of uninfected neonate cells To produce pro- and anti-inflammatory cytokines. *Infect Immun* 2000; 68(9):5430-4.
13. Mazza S, Montaña A, Benítez C, et al. Transmisión del *Schizotrypanum cruzi* al niño por leche de la madre con enfermedad de Chagas. *Publicaciones Misión de Estudios de Patología Regional Argentina (MEPRA)*. Universidad de Buenos-Aires 1936; 28:41-6.
14. Medina-Lopes MD. Transmission of *Trypanosoma cruzi* in a case, during lactation, in a non-endemic area. *Rev Soc Bras Med Trop* 1988; 21:151-3.
15. Jörg ME. Trasmisión del *Trypanosoma cruzi* mediante la leche de madre. *Rev Soc Bras Med Trop* 1992; 25(1):83.
16. Hoft DF. Differential mucosal infectivity of different life stages of *Trypanosoma cruzi*. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55(4):360-4.
17. Cortez C, Yoshida N, Bahia D, et al. Structural basis of the interaction of a *Trypanosoma cruzi* surface molecule implicated in oral infection with host cells and gastric mucin. *PLoS One* 2012; 7(7):e42153.
18. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen P. *Pathology of the Human Placenta*, 6th Ed. 2012 Springer Link, New York.
19. Zeldovich VB, Clausen CH, Bradford E, et al. Placental syncytium forms a biophysical barrier against pathogen invasion. *PLoS Pathog* 2013; 9(12):e1003821.
20. Heerema-McKenney A. Defense and infection of the human placenta. *APMIS* 2018; 126(7):570-88.
21. Nanaev AK, Kosanke G, Kemp B, et al. The human placenta is encircled by a ring of smooth muscle cells. *Placenta* 2000; 21(1):122-25.
22. Ockleford CD. The allo-epi-endothelial lining of the intervillous space. *Placenta* 2010; 31(12):1035-42.
23. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2017; 17(8):469-82.
24. Hayder H, O'Brien J, Nadeem U, et al. MicroRNAs: Crucial Regulators of Placental Development. *Reproduction* 2018; 155 (6): R259-R271.
25. Liempi A, Castillo C, Carrillo I, et al. A local innate immune response against *Trypanosoma cruzi* in the human placenta: The epithelial turnover of the trophoblast. *Microb Pathog* 2016; 99:123-29.
26. Kemmerling U, Osuna A, Schijman AG, et al. Congenital Transmission of *Trypanosoma cruzi*: A Review About the Interactions Between the Parasite, the Placenta, the Maternal and the Fetal/Neonatal Immune Responses. *Front Microbiol* 2019; 10:1854.
27. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004; 122 (4):369-82.
28. Haider S, Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta* 2009; 30 (2):111-23.
29. Kurup SP, Tarleton RL. Perpetual expression of PAMPs necessary for optimal immune control and clearance of a persistent pathogen. *Nat Commun* 2013; 4:2616. doi.org/10.1038/ncomms3616.
30. Fernández-Aguilar S, Lambot M-A, Torrico F, et al. Las lesiones placentarias en la infección humana por *Trypanosoma cruzi*. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38(Suppl 2):84-6.
31. Medina L, Guerrero-Muñoz JA, Liempi AI, et al. Ex Vivo Infection of Human Placental Explants by *Trypanosoma cruzi* Reveals a microRNA Profile Similar to That Seen in Trophoblast Differentiation. *Pathogens*. 2022; 11(3):361. Doi: 10.3390/pathogens11030361.
32. Biggar RJ, Lee TH, Wen L, et al. The role of placental microtransfusions of maternal lymphocytes in HIV transmission to newborns. *AIDS* 2008; 22 (17):2251-56.
33. Salas NA, Cot M, Schneider D, et al. Risk factors

- and consequences of congenital Chagas disease in Yacuiba, south Bolivia. *Trop Med Int Health* 2007; 12:1498-505.
34. Hermann E, Truyens C, Alonso-Vega C, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* is associated with maternal enhanced parasitemia and decreased production of interferon- γ in response to parasite antigens. *J Infect Dis* 2004; 189(7):1274-81.
 35. Racicot K, Kwon J-Y, Aldo P, et al. Understanding the Complexity of the Immune System during Pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72(2):107-16.
 36. Bua J, Volta BJ, Perrone AE, 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(10):e2476.
 37. Torrico MC, Solano M, Guzman JM, et al. Estimación de la parasitemia en la infección humana por *Trypanosoma cruzi*: las altas parasitemias están asociadas con la severa y fatal enfermedad de Chagas congénita. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38(Suppl 2):58-61.
 38. Bua J, Volta BJ, Velazquez EB, et al. Vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* infection: Quantification of parasite burden in mothers and their children by parasite DNA amplification. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012; 106(10):623-28.
 39. Virreira M, Truyens C, Alonso-Vega C, et al. Comparison of *Trypanosoma cruzi* lineages and levels of parasitic DNA in infected mothers and their newborns. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77(1):102-6.
 40. Mayer JP, Biancardi M, Altcheh J, et al. Congenital infections with *Trypanosoma cruzi* or *Toxoplasma gondii* are associated with decreased serum concentrations of interferon- γ and interleukin-18 but increased concentrations of interleukin-10. *Ann Trop Med Parasitol* 2010; 104(6):485-92.
 41. Hermann E, Truyens C, Alonso-Vega C, et al. Human fetuses are able to mount an adultlike CD8 T-cell response. *Blood* 2002; 100 (6):2153-8.

Texto recibido: 12 de abril de 2022

Aprobado: 21 de setiembre de 2022

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Forma de citar: Carlier Y. Enfermedad de Chagas congénita: ¿Cómo y por qué *Trypanosoma cruzi* se transmite de madres a fetos? *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2022;64(286):127-134.