

Revisión

Transmisión congénita por *Trypanosoma cruzi*: Aspectos de la respuesta inmune fetal

Mary Carmen Pérez¹, Loredana Goncalves² & Maritza Alarcón^{1*}

La respuesta inmune mediada por células en neonatos y fetos de madres infectadas por *Trypanosoma cruzi* ha sido objeto de estudio en modelos murinos, existiendo datos que apoyan la idea de que el sistema inmune fetal puede ser competente. Esta revisión sintetiza los resultados obtenidos en estudios multidisciplinarios sobre casos de enfermedad de Chagas congénito, los cuales señalan que dicha afección depende del equilibrio entre complejos fenómenos, tales como la respuesta inmune adaptativa en la madre de tipo Th2 asociada a altas parasitemias, la invasión de la placenta y el cordón umbilical por los parásitos y la respuesta inmune específica en el feto caracterizada por una activación de células T CD8+ productoras de IFN- γ capaces de limitar la multiplicación del parásito, así como la morbi mortalidad y los linajes de mayor virulencia del parásito que pudieran atravesar con facilidad la placenta y llegar a ser más patógenos para el feto/neonato.

Palabras clave: Transmisión congénita, *Trypanosoma cruzi*, recién nacido, feto, respuesta inmune.

INTRODUCCIÓN

Se estima que en la actualidad existen entre 20 a 25 millones de personas infectadas por *Trypanosoma cruzi* en 18 países de Latinoamérica, de las cuales de 6 a 8 millones presentan algunas de las manifestaciones clínicas de la fase crónica de la infección (WHO, 2003). En sectores rurales correspondientes a diferentes estados de Venezuela, el 11,7% de la población se encuentra infectada con este parásito (Añez *et al.*, 2004), y aunque la transmisión vectorial de *T. cruzi* ha generado la mayor cantidad de casos de la enfermedad, se ha reportado que entre un 2% y un 8% de las madres infectadas que dan a luz transmiten el parásito a su recién nacido (Carlier & Torrico, 2003).

La probabilidad de transmisión congénita puede depender de muchos factores los cuales varían entre los diferentes países y las distintas áreas geográficas, presentando diferencias en cuanto a: la genética de la cepa del parásito, la prevalencia de la infección por *T. cruzi* en mujeres en edad fértil, la tasa de transmisión, la morbilidad y la mortalidad (Blanco *et al.*, 2000). Las posibles diferencias en la sensibilidad de las pruebas diagnósticas utilizadas, la virulencia del parásito y algunos factores inmunes distintivos de las madres también pueden contribuir con tales variaciones epidemiológicas (Torrico *et al.*, 2004).

Hoy en día, debido a la migración de mujeres en edad fértil desde zonas rurales con alta prevalencia para la enfermedad de Chagas hacia las grandes ciudades en busca de mejores condiciones de vida y debido a la facilidad otorgada tanto por la globalización como por el transporte, la transmisión congénita se ha convertido en un serio problema de salud pública en aquellas zonas urbanizadas libres de la infección chagásica. (Brener *et al.*, 2000; Mallimaci *et al.*, 2001).

¹ Laboratorio de Parasitología Experimental (LAPEX), Facultad de Ciencias. Universidad de los Andes. estado Mérida, Venezuela.

² Laboratorio de Inmunología de Parasitosis (LABINPAR), Facultad de Ciencias. Universidad de los Andes. estado Mérida, Venezuela.

*Autor de correspondencia: amaritza@ula.ve

Casos de transmisión congénita de *T. cruzi* han sido detectados en España (Riera *et al.*, 2006), Estados Unidos (Buekens *et al.*, 2008) y en Suiza (Jackson *et al.*, 2009) en mujeres inmigrantes de países endémicos para la enfermedad de Chagas.

Tolerancia materna

La tolerancia del sistema inmune materno es un mecanismo activo, donde mientras el tejido fetal previene ser reconocido como tejido extraño y ser rechazado por las células del sistema inmune materno, la placenta actúa como barrera inmunológica activa (Iglesias *et al.*, 2002). Estudios realizados tanto en humanos como en animales experimentales han postulado que durante el embarazo se produce una supresión transitoria de la inmunidad mediada por células, para prevenir el rechazo del feto por la madre (Raghupathy, 2001; Hermann *et al.*, 2004). Este medio ambiente inmunológico, caracterizado por ser fisiológicamente inmunosupresor puede acarrear que tanto en la madre como en el feto se produzca un incremento en la susceptibilidad a infecciones por organismos patógenos (Vago *et al.*, 2000; Vekemans *et al.*, 2000), siendo *T. cruzi* uno de estos agentes transmitidos a través de la vía materno-fetal.

Las infecciones que inducen repuestas de tipo Th1 aumentan los fracasos de la gestación, en tanto que la expresión de IL-4 e IL-10 en la interfase materno-fetal puede ser responsable de la supresión local de la respuesta Th1 contra los antígenos fetales; además, existen pruebas que indican que los metabolitos del triptófano generados por la enzima inducible por el IFN- γ (indolamina 2,3-dioxigenasa), suprimen la función de las células T en la placenta, metabolitos que al mismo tiempo son esenciales para la aceptación del feto (Zuñiga-Pflucker, 2004). Se ha sugerido que en ratones, la preñez está relacionada con la producción de citocinas del tipo Th2, las cuales debilitan la resistencia a la infección por *Leishmania major* y es asociada con el incremento en la frecuencia de la transmisión congénita de *Neospora caninum*, *Toxoplasma gondii* (Thouvenin *et al.*, 1997; Long & Baszler, 2000) y *T. cruzi* (Perez, *et al.*, 2008). De igual forma, la disminución de las funciones efectoras de las células T CD8+ y los bajos niveles de células T CD4+ y NK en mujeres embarazadas, ha sido asociada con la transmisión vertical del VIH y *To. gondii* respectivamente (Nigro *et al.*, 1999; Hermann *et al.*, 2004).

Interfase materno-fetal

Los tejidos fetales de la placenta que contactan íntimamente con la madre se clasifican en trofoblasto vascular, el cual está expuesto a la sangre materna con el propósito de mediar el intercambio de nutrientes y en el trofoblasto propio, el cual es el lugar de implantación que infiltra de forma difusa el revestimiento uterino (decidua) con el objetivo de anclar la placenta a la madre (Altemani *et al.*, 2000). En humanos, las células trofoblásticas expresan solo una molécula no polimórfica denominada HLA-G, dicha molécula participa en la protección de la lisis mediada por las células NK maternas (Fernández-Aguilar *et al.*, 2005).

En la infección congénita por *T. cruzi*, las formas sanguícolas del parásito alcanzan el feto a través de la circulación sanguínea materna pasando a través de la placenta, donde los tripomastigotes se transforman dentro de las células de Hofbauer en amastigotes, en estas células los parásitos se multiplican activamente y luego de la ruptura celular se transforman nuevamente en tripomastigotes los cuales atraviesan el trofoblasto, produciéndose así la infección fetal (Bittencourt, 1999).

La inflamación placentaria representa una respuesta inmune primaria del feto a la infección, ya que es el primer órgano que encuentra el parásito en la circulación materno-fetal (Altemani *et al.*, 2000) y debido a la infección parasitaria del trofoblasto las células trofoblásticas de la placenta funcionan como la principal barrera en la transferencia materno-fetal de cualquier microorganismo o agente infeccioso (Stuart *et al.*, 2005).

Ontogenia fetal

La migración de las células progenitoras totipotentes hematopoyéticas derivadas del hígado fetal hacia el timo, ocurre a los doce días de gestación en ratones y a las 8va a 9na semanas de embarazo en humanos (Zuñiga-Pflucker, 2004). Después de la exposición al microambiente tímico los timocitos se someten a un proceso de diferenciación, constituido por varias etapas hasta llegar a células T maduras (Shortman & Wu, 1996), cada etapa se caracteriza por presentar fenómenos intracelulares y por la exhibición de marcadores de superficie específicos (Zuñiga-Pflucker, 2004). En la ontogenia fetal del ratón, el

desarrollo de una subpoblación definida de células T $\gamma\delta$ antecede al de las células T $\alpha\beta$ (Zúñiga-Pflucker & Lenardo, 1996); no obstante, Carlyle *et al.* (1998) encontraron que el desarrollo y función de las células NK precede a la diferenciación de las células T $\alpha\beta$.

Respuesta inmune frente a antígenos de T. cruzi

El sistema inmune fetal es generalmente considerado como inmaduro puesto que la placenta le otorga al feto un ambiente inmunoprivilegiado; a pesar de esto, se ha demostrado que los fetos infectados por *T. cruzi*, son perfectamente capaces de desarrollar una respuesta inmune linfocitaria específica contra el parásito ya que ellos poseen el repertorio de linfocitos capaces de ser activados al reconocer antígenos extraños aún cuando se ubiquen a nivel periférico (Adkins *et al.*, 2004; Hermann *et al.*, 2002).

La activación de células T CD8⁺ observada en recién nacidos con infección congénita por *T. cruzi* o por citomegalovirus indica que esta inmadurez no es del todo absoluta (Marchant *et al.*, 2003). En recién nacidos con infección congénita se han observado niveles significativamente bajos de neutrófilos y de monocitos pero no de linfocitos, esto puede estar relacionado con la expansión clonal de células T CD8⁺ y con la alta producción de IFN- γ en sangre del cordón umbilical, que ha sido previamente reportada (Torrice *et al.*, 2004).

Se ha determinado que un potente estado de activación celular es inducido en hijos sanos (y probablemente en fetos) de madres chagásicas, estimulando la producción de citocinas pro y anti-inflamatorias en presencia de antígenos del parásito (Zaretsky *et al.*, 2004). Tal influencia materna en la inmunidad innata y adquirida del neonato puede tener un efecto protector, limitando de esta forma la susceptibilidad a la infección congénita (Herrera *et al.* 2008). Por otra parte, los neonatos no infectados y nacidos de madres infectadas por *T. cruzi* desarrollan in utero: una ligera activación linfocitaria sin polarización hacia el patrón Th1 o Th2, una clara respuesta de células B, la cual es evidenciada por la producción de anticuerpos IgM e IgA específicos para *T. cruzi* y activación de monocitos los cuales producen citocinas pro-inflamatorias (Truyens *et al.*, 2005).

Existen evidencias experimentales que indican que el parásito libera mucinas, consideradas

como potentes agentes inflamatorios que activan monocitos y macrófagos (Campos *et al.*, 2001). En base a la función central que ejercen los macrófagos en el control de la multiplicación de *T. cruzi*, se puede pensar que los monocitos activados en los neonatos sanos nacidos de madres infectadas en sinergia o no con los anticuerpos transmitidos por la madre podrían contribuir a protegerlo contra tal infección (Truyens *et al.*, 2005).

También se pudiese sugerir que la transmisión del parásito depende de factores individuales específicos de cada madre, la cual modifica su capacidad de controlar tal transmisión, ya sea a nivel placentario o sistémico (Torrice *et al.*, 2004). Además de los factores maternos o placentarios que impiden la transmisión del parásito, el feto está en capacidad de generar una respuesta inmune propia frente a los antígenos parasitarios transmitidos por su madre, esos antígenos podrían ser moléculas liberadas por los tripomastigotes circulantes en la sangre materna o por los amastigotes presentes en la placenta (Carlier & Torrice, 2003). Sin embargo, los mecanismos que subyacen en la capacidad de los patógenos intracelulares para inducir una respuesta inmune mediada por células in útero aún no han sido dilucidados (Hermann *et al.*, 2006).

Linajes de T. cruzi

La gran diversidad en los cuadros clínicos de la infección congénita depende de la capacidad materno-fetal de desarrollar una respuesta inmune específica eficaz en el control de la multiplicación parasitaria y del polimorfismo molecular del parásito, dado que *T. cruzi* evoluciona en linajes independientes caracterizados por presentar diferente comportamiento biológico (Sturm *et al.*, 2003).

La variabilidad genética de las diferentes poblaciones de *T. cruzi* ha sido establecida en base a sus características isoenzimáticas, las cuales han sido estimadas por diversos métodos (Tibayreac y Ayala, 1999; Barnabe *et al.*, 2000), lo que ha permitido su clasificación en dos grandes linajes (TcI y TcII), donde el linaje TcII a su vez, está constituido por cinco sub-linajes (IIa, IIb, IIc, IId y IIe) (Barnabe *et al.*, 2001). Recientemente Virreira *et al.*, (2007) estudiando casos de transmisión congénita, observaron que el genotipo de los sub-linajes del linaje TcII de *T. cruzi* es idéntico tanto en la madre como en el recién nacido, que es lo esperado en los casos en los que se transmite una cepa de *T. cruzi* de la madre infectada a su feto.

En este mismo sentido, también se han reportado variantes en el ADN kinetoplastídico (ADNk) del sub-linaje TcIIId, dicha discrepancia la asocian a una mayor multiplicación del parásito en el feto infectado en comparación con su madre, la cual es susceptible a mutaciones que generan rápidamente nuevas cepas detectadas en el neonato; no obstante, existen datos contradictorios acerca de la tasa de mutación en las regiones hipervariables del minicírculo del ADNk (Virreira *et al.*, 2006). Otra posible interpretación pudiese ser la posible infección mixta, seguida por el pasaje transplacentario de las cepas donde la rápida multiplicación de una de ellas hace que sea la dominante en el feto (Fernández-Aguilar *et al.*, 2005).

CONCLUSIONES

Durante el embarazo el sistema inmune materno es activo y funcional, existen diversos mecanismos que permiten que la implantación y la gestación se desarrollen con normalidad. La expresión de moléculas del HLA en las células del trofoblasto, el control de la actividad citolítica de las células NK a través de receptores inhibitorios, la expresión de proteínas reguladoras del sistema de complemento, la regulación del reclutamiento de leucocitos, la proliferación celular en la interfase materno-fetal y una inclinación de la respuesta inmune hacia el tipo Th2 en la decidua parecen ser constituyentes esenciales en el fenómeno de tolerancia inmunológica que ocurre entre el feto y la madre durante la gestación.

A pesar que la correlación entre la detección de células CD8+ en recién nacidos con infección congénita es un punto que aún queda por esclarecer, se ha demostrado que los fetos provenientes de madres infectadas son capaces de generar una respuesta inmune propia frente a antígenos parasitarios transmitidos por sus madres que junto con anticuerpos y citocinas maternas pueden conferirle un estado de protección frente a la infección por *T. cruzi*. Por otro lado, la heterogeneidad genética de *T. cruzi*, pareciera estar asociado con la diversidad clínica de la infección congénita; sin embargo, en futuros estudios sería interesante dilucidar la presencia de sub-linajes de *T. cruzi* en las madres y en sus neonatos ejecutando estudios que involucren pruebas de hibridación con dominios hipervariables del minicírculo del ADNk.

Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: Aspects of the fetal immune response

SUMMARY

The cell-mediated immune response in infants and fetuses of mothers infected with *Trypanosoma cruzi* has been studied in mouse models and there are data supporting the idea that the fetal immune system may be competent. This review synthesizes the results obtained from multidisciplinary studies of cases of congenital Chagas disease, which indicate that this condition depends on the equilibrium between complex phenomena, such as a maternal type Th2 adaptative immune response associated with high parasitemia, the invasion of placental and umbilical cord by parasites and a fetal specific immune response characterized by an activation of CD8 T cells producing IFN-gamma able to limit parasite multiplication and morbidity/mortality; and that in lineages of higher virulence the parasite could easily cross the placenta and be more pathogenic to the fetus/neonate.

Key Words: Congenital transmission, *Trypanosoma cruzi*, newborn, fetus, immune response.

REFERENCIAS

- Adkins B., Leclerc C. & Marshall-Clarke S. (2004). Neonatal adaptive immunity comes of age. *Nat. Rev. Immunol.* **4**: 553-564.
- Altmani A., Bittencourt A. & Lana A. (2000). Immunohistochemical characterization of the inflammatory infiltrate in placental Chagas disease: a qualitative and quantitative analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **62**: 319-326.
- Añez N., Crisante G. & Rojas A. (2004). Update on Chagas disease in Venezuela. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **99**: 781-787.
- Barnabe C., Brisse S. & Tybairenc M. (2000). Population's structure and genetic of *Trypanosoma cruzi*, the agent of Chagas disease: a multilocus enzyme electrophoresis approach. *Parasitology.* **120**: 513-526.
- Barnabe C., Neubauer K., Solari A. & Tibayrenc M. (2001). *Trypanosoma cruzi*: presence of the

- two major phylogenetic lineages and of several lesser discrete typing units (DTUs) in Chile and Paraguay. *Acta Tropica*. **78**: 127-137.
- Bittencourt A. L. (1999). *Transmissão vertical da doença de Chagas*. pp 16-20. En: *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Eds. Andrade Z., Brener Z., Barral M. 2ª Ed. Publicaciones Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. Brasil.
- Blanco S., Segura E., Cura E., Chuit R., Tulian L., Flores I. et al. (2000). Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina. *Trop. Med. Inst. Health*. **5**: 293-301.
- Brener Z., Andrade Z. & Barral-Neto M. (2000). *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. pp 379-388. En: *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Eds. Andrade Z., Brener Z., Barral M. 2ª Ed. Publicaciones Guanabara-Koogan. Rio do Janeiro, Brasil.
- Buekens P., Almendares O., Carlier Y., Dumonteil E., Eberhard M., Gamboa-Leon R. et al. (2008). Mother-to-child transmission of Chagas' disease in North America: Why don't we do more? *Matern. Child. Health. J*. **12**: 283-286.
- Campos M. A., Almeida I. C., Tackeuchi O., Akira S., Valente E. P., Procopio D. O. et al. (2001). Activation of Toll-like receptor-2 by glycosylphosphatidylinositol anchors from a protozoan parasite. *J. Immunol*. **167**: 416-423.
- Carlier Y. & Torrico F. (2003). Congenital infection with *Trypanosoma cruzi* from mechanism of transmisión to strategies for diagnosis and control. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. **36**: 767-771.
- Carlyle J. R., Michie A. M., Cho S. K. & Zuñiga-Pflucker J. C. (1998). Natural Killer cell development and function precede $\alpha\beta$ T cell differentiation in mouse fetal thymic ontogeny. *J. Immunol*. **160**: 744-753.
- Fernandez-Aguilar S., Lambot M. A., Torrico F., Alonso-Vega C., Cordova M., Suarez E. et al. (2005). Las lesiones placentarias en la infección humana por *Trypanosoma cruzi*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. **38**: 84-86.
- Herrmann E., Truyens C., Vega C., Even J., Rodriguez P., Berthe A. et al. (2002). Human fetuses are able to mount an adultlike CD8 T- cell response. *J. Inf. Dis*. **100**: 2153-2158.
- Herrmann E. T., Truyens C., Vega C., Even J., Rodriguez P., Berthe A. et al. (2004). Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* is associated with maternal enhanced parasitemia and decreased production of interferon gamma in response to parasite antigens. *J. Inf. Dis*. **189**: 1274-1281.
- Herrmann E., Alonso-Vega C., Berthe A., Truyens C., Flores A., Cordova M. et al. (2006). Human congenital infection with *Trypanosoma cruzi* induces phenotypic and functional modifications of cord blood NK cells. *Ped. Res*. **60**: 38-43.
- Herrera A. G., Cuña W. & Rodríguez C. (2008). *Mecanismos efectores en la enfermedad de Chagas congenita*. III Conferencia de Latinoamericanas en las Ciencias Exactas y de la Vida "Ciencia Mujer 2008" La Paz, Bolivia.
- Iglesias M., Guzman R., Martínez O., Restrepo J.F. & Iglesias A. (2002). Inmunología de la reproducción. *Acta Med. Colomb*. **27**: 170-180.
- Jackson Y., Myers C., Diana A., Marti H. P., Wolff H., Chappuis F., et al. (2009). Congenital transmission of Chagas' disease in Latin American immigrants in Switzerland. *Emerg. Infec. Dis*. **15**: 601-603.
- Long M. & Baszler T. (2000). Neutralization of maternal IL-4 modulates congenital protozoal transmission: comparison of innate versus acquired immune response. *J. Immunol*. **164**: 4768-4774.
- Mallimaci M., Sijvarger C., Dates A., Álvarez M. & Sosa-Estani S. (2001). Seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en Ushuaia, Argentina, una zona sin triatominos. *Rev. Panam. Sal. Pub*. **9**: 169-171.
- Marchant A., Appay V., Vander Sande M., Dulphy N., Liesnard C., Kidd M. et al. (2003). Mature CD8 T lymphocytes response to viral infection during fetal life. *J. Clin. Invest*. **111**: 1747-1755.
- Nigro G., Piazzè J. & Paesano R. (1999). Low levels of natural killer cells in pregnant women transmitting *Toxoplasma gondii*. *Prenat. Diagn*. **19**: 401-404.

- Pérez M. C., Alarcón M., Goncalves L., Lugo de Yarbuh A., Moreno E., Araujo S. *et al.* (2008). Anomalías morfológicas y estructurales en fetos de ratones con infección aguda experimental por *Trypanosoma cruzi*. *Bol. Mal. Salud Amb.* **48**: 127-134.
- Raghupathy R. (2001). Pregnancy: succes and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Semin. Immunol.* **13**: 219-227.
- Rriera C., Guarro A., El kassab H., Jorba J. M., Castro M., Angrill M. *et al.* (2006). Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Europe (Spain): a case report. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **75**: 1078-1081
- Shortman K. & Wu L. (1996). Early T lymphocyte progenitors. *Annu. Rev. Immunol.* **3**: 14-29.
- Stuart H., Christopher M., Cisar M., Wu T. & Andrew J. (2005). Use of the placental perfusion model to evaluate transplacental passage of *Trypanosoma cruzi*. *Am. J. Obst. Gynecol.* **192**: 586-591.
- Sturm N. R., Vargas N. S., Westenberger S. J., Zingales . & Campbell D. A. (2003). Evidence for multiple hybrid groups in *Trypanosoma cruzi*. *Int. J. Parasitol.* **33**: 269-279.
- Thouvenin M., Candolfi E., Villard O., Klein J. & Kien T. (1997). Immune response in a murine model of congenital toxoplasmosis: increased susceptibility of pregnant mice and transplacental passage of *Toxoplasma gondii* are type 2 dependent. *Parasitol. Today.* **39**: 279-283.
- Tibayrenc M. & Ayala F. J. (1999). Evolutionary genetics of *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania*. *Microb. Infect.* **1**: 465-472.
- Torricono F., Vega A., Suarez E., Rodriguez P., Torricono-Cruz M., Dramaix M. *et al.* (2004). Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **70**: 201-209.
- Truyens C., Hermann E., Vega C., Rodriguez P., Vekemans J., Torricono F. *et al.* (2005). Respuesta inmune en neonatos no infectados nacidos de madres infectadas con *Trypanosoma cruzi*. *Rev. Soc. Venezol. Med. Trop.* **38**: 96-100.
- Vago A., Andrade L. & Leite A. (2000). Genetic characterization of *Trypanosoma cruzi* directly from tissues of patients with chronic Chagas disease: differential distribution of genetics types into diversers organs. *Am. J. Pathol.* **156**: 1805-1809.
- Vekemans J., Truyens C., Torricono F., Solano M., Torricono M., Rodriguez P. *et al.* (2000). Maternal *Trypanosoma cruzi* infection upregulates capacity of uninfected neonate cells to produce pro and anti-inflammatory citokines. *Infect. Immun.* **68**: 5430-5434.
- Virreira M., Alonso-Vega C., Solano M., Jijena J., Brutus L., Bustamante Z. *et al.* (2006). Congenital Chagas disease in Bolivia is not associated with DNA polymorphism of *Trypanosoma cruzi*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **75**: 871-879.
- Virreira M., Truyens C., Alonso-Vega C., Brutus L., Jijena J., Torricono F. *et al.* (2007). Comparison of *Trypanosoma cruzi* lineages and levels of parasitic DNA in infected mothers and their newborns. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **77**: 102-106.
- WHO (2003). *Control of Chagas disease*. Technical Repport Series. Geneva. No 905.
- Zaretsky M., James A., Byrd W. & Bawdon R. (2004). Transfer of inflammatory cytokines across the placenta. *Am. Coll. Obstet. Ginecol.* **103**: 546-550.
- Zuñiga-Pflucker J. C. & Lenardo M. J. (1996). Regulation of thymocyte development from immature progenitors. *Curr. Opin. Immunol.* **8**: 215-216.
- Zuñiga-Pflucker J. C. (2004). T-cell development made simple. *Nature Rew. Immunol.* **4**: 67-72.

Recibido el 23/04/2009
Aceptado el 10/09/2009