

ENFERMEDAD de **Chagas:** una enfermedad olvidada

Alejandro **Carabarin Lima**
María Cristina **González Vázquez**
Lidia **Baylon Pacheco**
José Luis **Rosales Encina**

Trypanosoma cruzi, un parásito protozoario intracelular, es el agente etiológico de la enfermedad de Chagas, que es un problema de salud en Latinoamérica,¹ y recientemente, debido a los patrones de inmigración de personas infectadas, esta enfermedad es considerada como emergente en países no endémicos como son Estados Unidos, Canadá, Australia, Japón, Francia, España y Suiza, principalmente.²⁻⁶ La infec-
ción es transmitida de manera vectorial por chinches pertene-
cientes a dos tribus, *Rhodniini* y *Triatomini*, las cuales tienen
una gran importancia epidemiológica como vectores de los
Trypanosomas. Para *T. cruzi*, la capacidad de transmisión
de las especies de triatominos depende de su grado de aso-
ciación con los humanos, de esta manera las poblaciones
vectoriales se han descrito como domésticas o domiciliadas,
peri-domésticas o peri-domiciliadas y selváticas. En México,
los principales vectores domésticos son *Triatoma dimidiata* y
Triatoma barberi.⁷ La enfermedad de Chagas ocurre cuando
los humanos invaden los ecótopos (el hábitat de un orga-
nismo específico en un área determinada) naturales y como
consecuencia los vectores se establecen en las viviendas o
de manera cercana a las viviendas.⁸

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Chagas es endémica de Latinoamérica, abarcando desde los estados fronterizos del sur de Estados Unidos hasta la región sur de Argentina y Chile. A nivel mundial se ha estimado que existen aproximadamente 10 millones de personas infectadas, y más de 80 millones se encuentran en riesgo de contraer la enfermedad en Latinoamérica,⁹ con una incidencia calculada de 40 mil nuevos casos por año y alrededor de 12,500 personas infectadas mueren anualmente como consecuencia de la enfermedad.¹⁰

En México, la seroprevalencia de anticuerpos anti-*T. cruzi* es del 1.6%, encontrándose casos seropositivos en todo el país. La prevalencia más alta se localizó en la región sureste del país, la cual corresponde al área central de la Huasteca, una zona tropical que incluye parte de los estados de Hidalgo, San Luis Potosí, Veracruz y Tamaulipas.⁷ Sin embargo, datos recientes del noreste de México sugieren que la prevalencia ha ido en aumento en los últimos años.¹¹

El riesgo transfusional también existe en nuestro país. La revisión de 65,000 donadores de sangre en 18 estados, mostró 1.5% de seropositividad, lo que indica que cerca de 2000 personas cada año podrían estar en riesgo de infección con *T. cruzi* al recibir una transfusión sanguínea.¹²

A partir de datos recientes, colectados en el Censo Nacional 2010 (INEGI 2010), se demostró que la población del país es de 112.3 millones de habitantes, de los cuales aproximadamente 1.79 millones podrían estar infectados con *T. cruzi*.

INFECCIÓN VECTORIAL (CICLO DE VIDA)

La infección vectorial se inicia cuando una chinche infectada deposita sus heces (en las que se encuentra el parásito) sobre la piel o mucosas de sus hospederos (esto mientras se alimenta) y, al mismo tiempo, causando una sensación de prurito con lo cual se provoca el rascado y por consiguiente la formación de micro heridas en la piel del huésped; a través de estas heridas *T. cruzi* puede alcanzar el torrente sanguíneo.

Posteriormente el parásito invade diversas células (células no-fagocíticas y fagocíticas), se replica durante el estadio de amastigote y posteriormente se diferencia al estadio de tripomastigote, estos tripomastigotes son liberados cuando la célula se rompe. Los tripomastigotes circulantes (sanguíneos) pueden invadir otras células del huésped o pueden ser captadas por otra chinche la cual, posteriormente podrá infectar a un nuevo huésped cerrando de esta manera el ciclo biológico (Figura 1).¹³

En humanos, la infección resulta en una parasitemia aguda que es generalmente asociada con un malestar moderado y seguido por una fase intermedia donde los individuos infectados son serológicamente positivos, pero no exhiben sintomatología clínica. Posteriormente, en varios años (10-30), el 30-40% de los pacientes infectados desarrollan la forma clínica sintomática de la enfermedad, resultando en aproximadamente 50 mil muertes de adultos jóvenes debido a falla cardiaca congestiva cada año.¹⁴

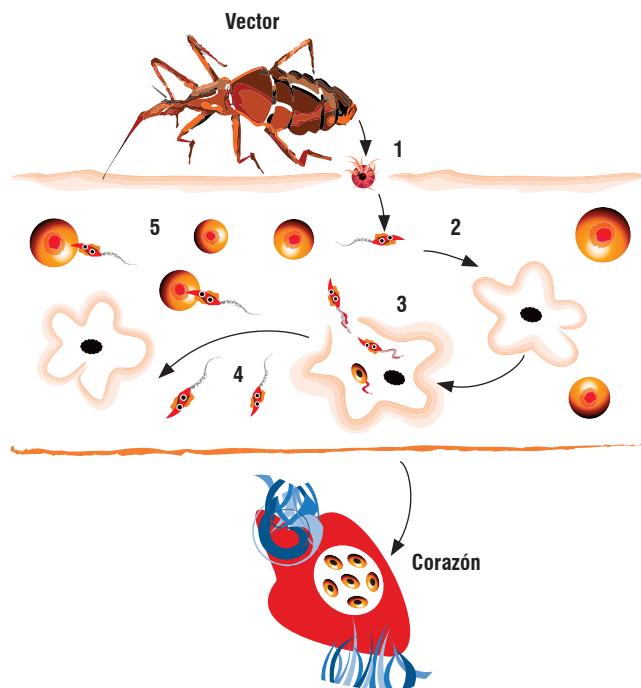


Figura 1. Representación del ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi*. La infección se genera cuando las heces de chinches infectadas (conteniendo al parásito) son deyectadas en la piel o mucosas del hospedero y, a través de microheridas, el parásito alcanza el torrente sanguíneo (1) e invade a diferentes tipos de células (2) (fagocíticas y no fagocíticas); luego de varias rondas de replicación, las células infectadas revientan y los parásitos son liberados al torrente sanguíneo (3) donde pueden dirigirse a diversos tejidos, colonizándolos y formando los denominados nidos de amastigotes, o pueden invadir nuevamente a las células (4). Finalmente, las formas circulantes pueden ser succionadas durante la ingesta de alimento por la chinche vector (5), cerrando de esta manera el ciclo biológico.¹³

A



B



Figura 2. En el panel A, se muestra la imagen del chagoma de inoculación en mejilla, nótese que puede ser confundido con la picadura de cualquier otro animal o insecto. En el panel B, se muestra el signo de Romaña, edema ocular característico cuando la chinche libera al parásito en sus heces en un área cercana al ojo. Las imágenes fueron tomadas de: <http://apuntesdemed.blogspot.com/2008/04/trypanosomosis-enfermedad-de-chagas.html> y <http://areyesmed406.files.wordpress.com/2011/03/romana.jpg>

ETAPAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

ETAPA AGUDA

La etapa aguda de la infección se define como la fase en la cual se encuentran los parásitos en la sangre.¹⁵ La mortalidad durante esta etapa es aproximadamente del 5% de los casos y se relaciona frecuentemente con miocarditis. Dentro de la etapa aguda se consideran dos fases, una asintomática (sin evidencia clínica de enfermedad) y una sintomática.

En esta fase sintomática, las manifestaciones clínicas incluyen lesión en el sitio de entrada (chagoma de inoculación) (Figura 2A) o cuando la infección es en la conjuntiva, puede formarse un edema periorbital unilateral denominado signo de Romaña (Figura 2B); además, se presenta fiebre, sudoración, dolor muscular, nódulos linfáticos aumentados, hepatosplenomegalia, edemas subcutáneos localizados o generalizados, miocarditis aguda y bronconeumonía.¹⁶

Esta sintomatología, no específica, frecuentemente suele confundirse con otros padecimientos comunes en niños y la mayoría de los pacientes son infectados durante la niñez, aunque la etapa aguda de la infección usualmente no es severa, eventualmente puede ocurrir la muerte, particularmente en los infantes.

Todas las muertes se asocian generalmente con falla cardiaca refractaria, con o sin meningoencefalitis asociada, si el enfermo sobrevive desaparecen los signos clínicos en un tiempo de aproximadamente tres meses, y se normaliza el electrocardiograma en aproximadamente el 90% de los pacientes en un año. La terapia específica con drogas tripanocidas es efectiva durante esta fase.¹⁷

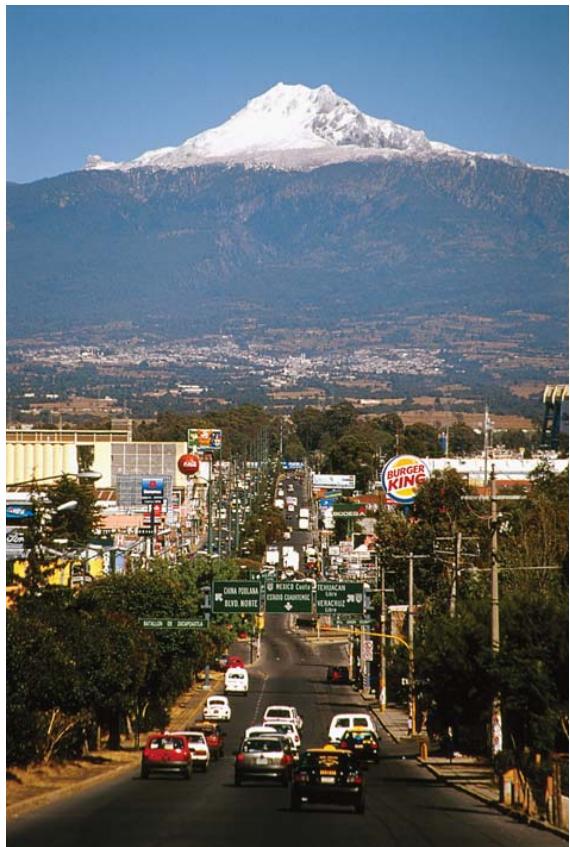
ETAPA CRÓNICA

Fase asintomática (indeterminada)

Un alto porcentaje de pacientes con la enfermedad de Chagas permanecen en esta fase por 10 o 30 años e incluso de por vida. La fase asintomática inicia entre la octava y décima semana a partir del inicio de la infección. Esta etapa se caracteriza por un silenciamiento clínico en el cual los pacientes no tienen sintomatología alguna, sin embargo presentan anticuerpos circulantes contra *T. cruzi* y aproximadamente el 2% de los pacientes desarrollan marcadores clínicos o electrocardiográficos de daño cardiaco. Alrededor del 20 al 30% de estos pacientes evolucionan a la fase sintomática de la enfermedad en la cual aparece una sintomatología típica de la enfermedad de Chagas.^{17,18}

Fase sintomática

Durante esta fase las complicaciones cardíacas ocurren usualmente en el 20 al 30% de los casos y son el principal factor pronóstico.¹⁹ La cardiomiopatía chagásica crónica es la más frecuente y severa e incluye fibrosis, necrosis, vasculopatía, inmunopatología, disfunción autónoma, miocarditis difusa, progresiva y acumulativa en la cual se observan lesiones con reacción inflamatoria focal con presencia de linfocitos y degeneración fibrótica extensiva en las regiones circundantes. Estas lesiones involucran a miocitos y nervios.²⁰ También se observan alteraciones microvasculares que progresivamente destruyen células contráctiles miocárdicas (miocitólisis), daño miocárdico debido a una reacción inmune cruzada, activada



© Enrique Soto, de la serie *Qué chula es Puebla*.

contra el antígeno MXT de *T. cruzi*, el cual es homólogo a miosina, componente principal de las estructuras cardíacas. En los pacientes con un daño cardíaco severo se puede producir un aneurisma ventricular, característico de la enfermedad de Chagas cardíaca.¹⁷ Además, en esta fase se pueden observar manifestaciones extracardiacas como las visceromegalias, las cuales son las manifestaciones del aparato digestivo en la enfermedad de Chagas, y se caracteriza por desórdenes motores y la dilatación de órganos tales como esófago y colon.²¹

Formas de transmisión a humanos

La transmisión vía las heces de chinches (triatominos) infectadas, es la principal forma de transmisión en países endémicos y representa el 80% de los casos. Sin embargo, recientemente en países no endémicos, la transfusión sanguínea y el trasplante de órganos infectados con *T. cruzi* se encuentran como los principales

mecanismos de transmisión. El riesgo de trasmisión de la enfermedad, posterior a la transfusión de sangre contaminada se ha estimado en aproximadamente el 20%, solamente en Latinoamérica.²²

Aproximadamente del 1 al 6% de los donadores en áreas endémicas fueron encontrados positivos en pruebas preliminares; sin embargo, todos los estudios publicados no indican pruebas confirmatorias. Esto significa que la prevalencia o incidencia real entre los donadores de áreas endémicas es desconocida. Solamente en Estados Unidos el 0.15% de los donadores de sangre fueron positivos en una prueba preliminar de ELISA, de los cuales el 0.003% fueron confirmados.²³

Con respecto al trasplante de órganos,²⁴ la mayoría de los casos de enfermedad de Chagas en pacientes transplantados ha sido descrita en Latinoamérica, en donde un donador con serología positiva no necesariamente contraíndica la donación, a excepción del trasplante de corazón. Sin embargo, la reactivación de la enfermedad de Chagas posterior al trasplante cardíaco se ha estimado que ocurre hasta en un 20 a 30% de los pacientes.²²

Hoy en día, la trasmisión congénita es un problema de salud pública que afecta a todos los países incluyendo Estados Unidos y Europa, esto debido al alto flujo de inmigrantes infectados por *T. cruzi*, estableciéndose que la transmisión transplacentaria o congénita de mujeres embarazadas a sus productos se encuentra entre el 2% y el 10% de los casos.^{25,26}

Otra forma de trasmisión es por vía oral, debido al consumo de jugos o alimentos contaminados con las heces de las chinches infectadas con *T. cruzi*; esta ruta de infección constituye uno de las principales modos de infección en determinadas áreas geográficas, por ejemplo en la Amazonia brasileña, más del 50% de los casos agudos de tripanosomiasis reportados entre 1968 y 2000 fueron atribuidos a microepidemias causadas por infección oral.²⁷

En menor porcentaje se encuentra la transmisión accidental por exposición a *T. cruzi* en laboratorios. Los laboratoristas, auxiliares de investigación e investigadores pueden ser infectados a través de la exposición a heces de chinches infectadas, por manejo de cultivos o sangre de personas o animales infectados. El modo más frecuente de infección accidental aparentemente

ha sido la pinchadura accidental con la aguja utilizada para infectar animales.²⁸

TRATAMIENTO

Actualmente las dos drogas indicadas para el tratamiento de la enfermedad de Chagas son Nifurtimox y Benznidazol. El Nifurtimox actúa vía la reducción del grupo nitro para formar radicales inestables como el nitróxido, el cual es altamente reactivo y produce metabolitos de oxígeno reducido altamente tóxicos (peróxido de hidrógeno, anión superóxido), ya que se ha demostrado que *T. cruzi* es más sensible al estrés oxidativo que otras células de vertebrados, siendo sensible al peróxido de hidrógeno. El Benznidazol actúa produciendo modificaciones covalentes de macromoléculas por nitróxido-reducción de intermedios.²⁹

Ambos, Nifurtimox y Benznidazol tienen una actividad significativa durante la fase aguda de la enfermedad, provocando la cura parasitológica hasta en un 80% de los pacientes tratados oportunamente. Sin embargo, durante la fase crónica de la enfermedad, estas drogas tienen muy baja actividad tripanocida, de tal manera que más del 80% de los pacientes tratados son refractarios al tratamiento. La razón de esta marcada diferencia en la actividad antiparasitaria entre las fases aguda y crónica es desconocida.³⁰ Por otra parte, en algunos estudios, pacientes crónicos tratados con Benznidazol tuvieron una significativa reducción en cambios electrocardiográficos y manifestaron una baja frecuencia de deterioro en su condición clínica, aunque la cura parasitológica fue nula.^{31,32}

Estos datos dejan conclusiones poco favorables en el uso de drogas tripanocidas durante la fase crónica de la enfermedad ya que la relación cura-beneficio es muy poca debido a los efectos no deseados de estas drogas, las cuales al favorecer un alto desequilibrio redox en el organismo provocan también un daño grave a tejidos, presentándose anorexia, vómito, polineuropatía periférica y dermopatía alérgica.³³

VACUNAS

En la última década, se han realizado varios estudios enfocados a encontrar una vacuna, identificándose



© Enrique Soto, de la serie *Qué chula es Puebla*.

antígenos, rutas de inmunización, adyuvantes y mecanismos inmunológicos capaces de conferir protección contra la infección por *T. cruzi*. Sin embargo, hasta el momento la inmunidad conferida no ha sido capaz de prevenir la infección.³⁴⁻³⁶

A partir de estos estudios se determinó que las células T CD8+ (Linfocitos T citotóxicos, eliminan a los microorganismos mediante la liberación de enzimas líticas y tóxicas). Al parecer confieren una inmunidad protectora en la infección por *T. cruzi*. En otro estudio se demostró que las células T CD8+, productoras de altos niveles de las citocinas interferón-gamma (INF- γ) y del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) fueron capaces de conferir protección parcial posterior al resto parasitario. Otros estudios utilizando ratones deficientes en citosinas específicas, pertenecientes a los perfiles inmunológicos Th1 y Th2 (respuesta inmune celular generada por linfocitos T CD4+ cooperadores; Th1 es considerada como una respuesta citotóxica, capaz de eliminar al parásito; Th2 es considerada como



© Hugo Brehme.

una respuesta productora de anticuerpos), demostraron la importancia de la respuesta tipo Th1 para controlar la infección, mientras que la respuesta tipo Th2 se correlacionó con la persistencia del parásito y un consecuente incremento en la severidad de la enfermedad.³⁷ Otros grupos de investigación han utilizado diversos antígenos como inmunógenos para inmunizar animales y estudiar el desarrollo de la enfermedad

VACUNAS A NIVEL DE DNA	
Antígeno	Características de la Inmunización
TcG1	IgG2b/IgG1>1 Th1
TcG2	IFN- γ , TNF- α
TcG4	Disminución de parasitemia por RT-PCR
LYT	S: 80%, IFN- γ
ASP-1 ^a	P: 70% S: 50%
ASP-2 ^a	P: 20% S: 75%
TSA-1 ^a	P: 10% S: 25%

VACUNAS A NIVEL DE PROTEÍNAS RECOMBINANTES	
Proteína	Características de la Inmunización
PFR2, PFR3	IgG2a, IgG1; IL-2, IL-4, IFN- γ , IL-12, TNF- α ; P: 30-40%
PFR2-H70, PFR3-H70	Anticuerpos tipo Th1
KMP11-H70	Linfocitos T citotóxicos CD8 ⁺
rTcSP2, rTcSP2-CHP ^a	IgG2a, IgG2b, IgG1; IL-2, IL-10, IFN- γ P:70% S: 75-100%

Tabla 1. Antígenos usados como vacunas contra *T. cruzi*. Se muestran algunos antígenos utilizados con fines vacunales a nivel de DNA, proteínas recombinantes y proteínas fusionadas. También se muestra la respuesta inmune humoral y celular que generan estos antígenos, la cual es tipo Th1, reportada como específica para la eliminación del parásito.

^aEstos antígenos fueron administrados en ausencia de adyuvante.

P: Porcentaje de disminución de la parasitemia.

S: Porcentaje de sobrevida.

H70: Fragmento o proteína completa HSP70.

CHP: Dominio de chaperona de TcHSP70.

de Chagas experimental. Estas inmunizaciones fueron realizadas a nivel de vacunas de DNA o proteínas recombinantes, demostrando diversos niveles de protección (parasitemia) y sobrevida, y en muchos casos se observó la presencia de una respuesta inmunológica del tipo Th1. En modelos experimentales, antígenos derivados del parásito han demostrado ser capaces de inducir una inmunidad protectora eficiente contra la infección por *T. cruzi* (Tabla 1).³⁴

Sin embargo, y a pesar de los esfuerzos realizados, la enfermedad de Chagas sigue siendo una de las principales enfermedades parasitarias de Latinoamérica, produciendo varios años de vida con discapacidad como consecuencia de la enfermedad y con un costo anual por morbilidad y muerte en países endémicos que ha sido estimado en más de 8 billones de dólares en el año 2000.³⁸

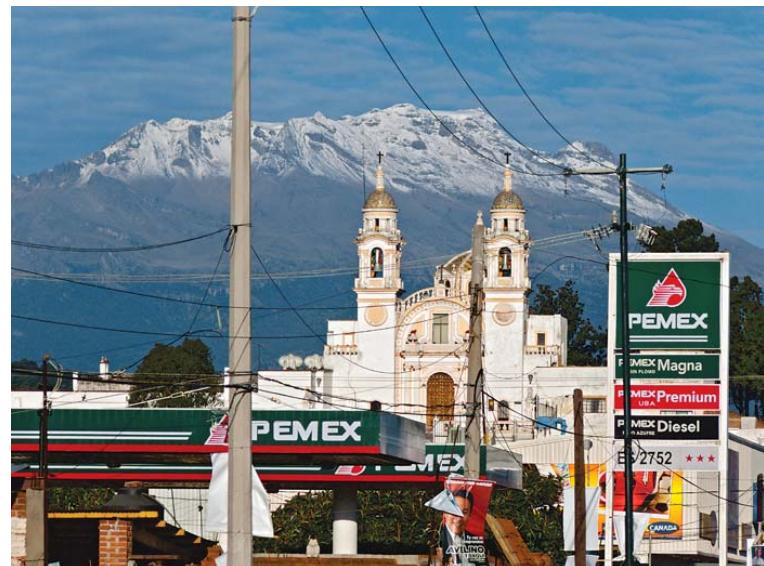
CONCLUSIÓN

La enfermedad de Chagas, causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, es una enfermedad transmitida a humanos de manera vectorial por chinches hematófagos y que se encontraba confinada a la población que vivía en zonas rurales y en pobreza extrema en el continente Americano. Sin embargo, debido a los movimientos migratorios de personas infectadas de zonas rurales a zonas urbanizadas, esta enfermedad ha comenzado a diseminarse de una manera preocupante, transmitiéndose por medio de transfusiones sanguíneas, trasplantes de órganos y vía placentaria de madre a hijo. De tal manera, en los próximos años será fundamental el encontrar o identificar genes y/o proteínas importantes para el parásito, que permitan utilizarse en diagnóstico, como blancos terapéuticos o en el desarrollo de vacunas, con la finalidad de prevenir o controlar la enfermedad.

R E F E R E N C I A S

- 1 Voelker R. A century after Chagas disease discovery, hurdles to tackling the infection remain. *JAMA* 302 (2009) 1045-1047.
- 2 Jackson Y, Getaz L, Wolff H, et al. Prevalence, clinical staging and risk for blood-borne transmission of Chagas disease among Latin American migrants in Geneva, Switzerland. *PLoS Negl Trop Dis* 4 (2010) e592.
- 3 Kirchhoff LV. American trypanosomiasis (Chagas disease) a tropical disease now in the United States. *N Engl J Med* 329 (1993) 639-644.

- ⁴ Lescure FX, Canestri A, Melliez H, et al. Chagas disease, France. *Emerg Infect Dis* 14 (2008) 644-646.
- ⁵ Munoz J, Coll O, Juncosa T, et al. Prevalence and vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* infection among pregnant Latin American women attending 2 maternity clinics in Barcelona, Spain. *Clin Infect Dis* 48 (2009) 1736-1740.
- ⁶ Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102 (2007) 75-85.
- ⁷ Guzman-Bracho C. Epidemiology of Chagas disease in Mexico: an update. *Trends Parasitol* 17 (2001) 372-376.
- ⁸ WHO expert committee. Control of Chagas disease. *World Health Organ Tech Rep Ser* 905 (2002) 1-109.
- ⁹ Coura JR, Dias JC. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104 (2009) 31-40.
- ¹⁰ Moncayo A, Silveira AC. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104 (2009) 17-30.
- ¹¹ Galaviz-Silva L, Molina-Garza DP, Gonzalez-Santos MA, et al. Update on seroprevalence of anti-*Trypanosoma cruzi* antibodies among blood donors in northeast Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 81 (2009) 404-406.
- ¹² Guzman BC, Garcia GL, Floriani VJ, et al. Risk of transmission of *Trypanosoma cruzi* by blood transfusion in Mexico. *Rev Panam Salud Pública* 4 (1998) 94-99.
- ¹³ Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 375 (2010) 1388-1402.
- ¹⁴ Kirchhoff LV, Weiss LM, Wittner M, et al. Parasitic diseases of the heart. *Front Biosci* 9 (2004) 706-723.
- ¹⁵ Puigbo JJ, Valecillos R, Hirschhaut E, et al. Diagnosis of Chagas' cardiomyopathy. Non-invasive techniques. *Postgrad Med J* 53 (1977) 527-532.
- ¹⁶ Elizari MV. Chagasic myocarditis: historical perspective. *Medicina (B Aires)* 59 (1999) 25-40.
- ¹⁷ Punekkolu G, Gowda RM, Khan IA, et al. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 115 (2007) 279-283.
- ¹⁸ Bestetti RB, Soares EG, Sales-Neto VN, et al. The ajmaline test as a method to disclose latent experimental Chagas' heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 3 (1989) 171-176.
- ¹⁹ Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis* 1 (2001) 92-100.
- ²⁰ James TN, Rossi MA, Yamamoto S. Postmortem studies of the intertruncal plexus and cardiac conduction system from patients with Chagas disease who died suddenly. *Prog Cardiovasc Dis* 47 (2005) 258-75.
- ²¹ de Lima MA, Cabrine-Santos M, Tavares MG, et al. Interstitial cells of Cajal in chagasic megaesophagus. *Ann Diagn Pathol* 12 (2008) 271-274.
- ²² Martin-Davila P, Fortun J, Lopez-Velez R, et al. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. *Clin Microbiol Rev* 21 (2008) 60-96.
- ²³ Wendel S. "The protozoal parasites-malaria and Chagas' disease." In: Linden JV, Bianco C. (edit.) Blood safety and surveillance New York: Marcel Dekker, Inc.(2003) 355-398.
- ²⁴ Alticas JD, Barcan L, Nagel C, et al. Organ transplantation and Chagas disease. *JAMA* 299 (2008) 1134-1135.
- ²⁵ Brutus L, Schneider D, Postigo J, et al. Congenital Chagas disease: diagnostic and clinical aspects in an area without vectorial transmission, Bermejo, Bolivia. *Acta Trop* 106 (2008) 195-199.
- ²⁶ Oliveira I, Torrico F, Munoz J, et al. Congenital transmission of Chagas disease: a clinical approach. *Expert Rev. Anti Infect Ther* 8 (2010) 945-956.
- ²⁷ Yoshida N. *Trypanosoma cruzi* infection by oral route: how the interplay between parasite and host components modulates infectivity. *Parasitol Int* 57 (2008) 105-109.
- ²⁸ Herwaldt BL. Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. *Clin Microbiol Rev* 14 (2001) 659-688.
- ²⁹ Docampo R. Sensitivity of parasites to free radical damage by antiparasitic drugs. *Chem Biol Interact* 73 (1990) 1-27.
- ³⁰ Cancado JR. Criteria of Chagas disease cure. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94 (1999) 331-335.
- ³¹ Bahia-Oliveira LM, Gomes JA, Cancado JR, et al. Immunological and clinical evaluation of chagasic patients subjected to chemotherapy during the acute phase of *Trypanosoma cruzi* infection 14-30 years ago. *J Infect Dis* 182 (2000) 634-638.
- ³² Viotti R, Vigliano C, Armenti H, et al. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 127 (1994) 151-162.
- ³³ Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA* 298 (2007) 2171-2181.
- ³⁴ Carabarin-Lima A, Salgado B, Gonzalez-Vazquez MC, et al. Enfermedad de Chagas: buscan vacuna para combatirla. *Avance y perspectiva* 3 (2011).
- ³⁵ Morell M, Thomas MC, Caballero T, et al. The genetic immunization with parafilarial rod protein-2 fused to the HSP70 confers protection against late *Trypanosoma cruzi* infection. *Vaccine* 24 (2006) 7046-7055.
- ³⁶ Planelles L, Thomas MC, Alonso C, et al. DNA immunization with *Trypanosoma cruzi* HSP70 fused to the KMP11 protein elicits a cytotoxic and humoral immune response against the antigen and leads to protection. *Infect Immun* 69 (2001) 6558-6563.
- ³⁷ Carvalho JA, Rodgers J, Atouguia J, et al. DNA vaccines: a rational design against parasitic diseases. *Expert Rev Vaccines* 9 (2010) 175-191.
- ³⁸ Lescure FX, Le LG, Freilij H, et al. Chagas disease: changes in knowledge and management. *Lancet Infect Dis* 10 (2010) 556-570.



© Enrique Soto, de la serie *Qué chula es Puebla*.

- Alejandro Carabarin Lima**
María Cristina González Vázquez
Lidia Baylon Pacheco
José Luis Rosales Encina
Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del I.P.N.
ecoli_75@hotmail.com



© Enrique Soto, de la serie *Qué chula es Puebla*.