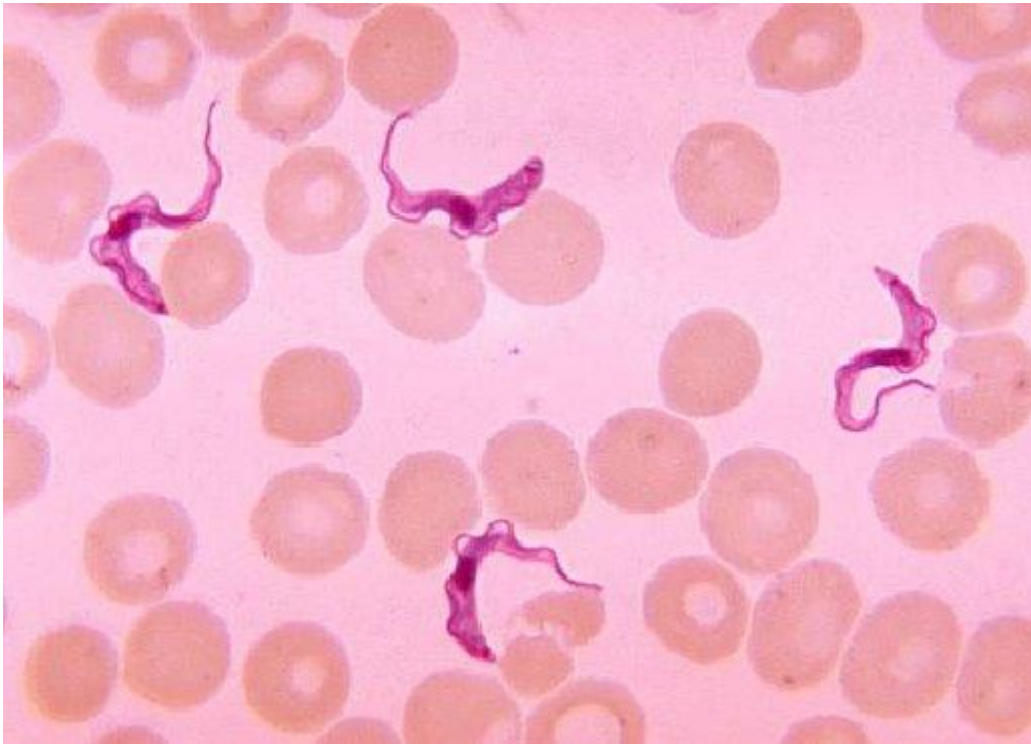


TEMA 28:

Trypanosoma cruzi



Gala Álvarez Neila
Natalia Maseda Bustillo
Lucía Navarro Bueso
Patricia Vázquez Montes

Microbiología clínica

Grado en Bioquímica
Departamento de Biología Molecular
JMRR-UAM © 2025

ÍNDICE

1. Introducción	3
2. Ciclo de vida.....	6
3. Patología	12
4. Diagnóstico.....	16
5. Tratamiento.....	18
6. Respuesta inmunitaria frente a la infección.....	19
7. La enfermedad de chagas en personas con inmunosupresión.....	21
8. Invasión de células fagocíticas y no fagocíticas	23
8.1. Mecanismo de invasión de células.....	24
8.2. Moléculas de la superficie del parásito implicadas en la invasión.....	32
8.2.1. Antígenos de superficie de tripomastigotes.....	32
8.2.2. Trans-sialidasas y papel de las moléculas aceptoras de ácido siálico en la invasión.	34
8.3. Moléculas de superficie de la célula hospedadora.....	35
8.4. Escape de la vacuola parasitófora.....	36

1. Introducción

Trypanosoma cruzi tiene la característica de ser uno de los pocos patógenos que fue descubierto y estudiado antes de saberse que era el agente causal de una enfermedad. Fue descubierto por Carlos Chagas al diseccionar triatomas. En 1909, este investigador dio cuenta del primer caso de infección aguda de *T. cruzi* en humanos, al encontrarlo en la sangre de una niña de dos años, cuyos síntomas eran fiebre, hepatomegalia y edema en la cara. Afortunadamente, Berenice, que así se llamaba la niña, superó los síntomas y permaneció asintomática el resto de su vida. De hecho, durante muchos años se prestó a estudios clínicos sobre la enfermedad de Chagas. A los 73 años falleció, pero por causas no relacionadas con la enfermedad de Chagas.

Se estima que esta infección viene afectando a la humanidad desde tiempos pretéritos, ya que se ha detectado DNA de *T. cruzi* en momias encontradas en Chile y Perú de hace más de 9000 años. También se piensa que Charles Darwin probablemente contrajo la infección con *T. cruzi* durante su expedición a Sudamérica en 1835, hecho que se deduce de la descripción tan detallada que hizo de los triatomas (chinche chupadora) y de algunos síntomas que experimentó años más tarde.

El tripanosoma americano *T. cruzi* es el agente causante de la enfermedad de Chagas en el hombre, una enfermedad que es un importante problema de salud en América Central y del Sur. Se estima que 16-18 millones de personas están afectadas por la enfermedad crónica. Desde los años 90 del siglo pasado se viene reduciendo el número de casos, como resultado de la aplicación de importantes medidas de control tanto sobre el vector como de las transfusiones sanguíneas. La transmisión vectorial fue interrumpida en Uruguay en 1997, en Chile en 1999 y en la mayor parte de Brasil en 2000. Como resultado, la incidencia de la enfermedad de Chagas ha disminuido desde unos 700.000 casos anuales hasta unos 40.000 que se producen actualmente (Tabla 1). Asimismo, el número de muertes ha descendido desde unas 45.000 hasta 12.500 por año, pues desde 1991 se están desarrollando campañas destinadas a la erradicación de los vectores en las viviendas. Sin embargo, el control de la enfermedad no ha sido igualmente eficaz en todos los países, y en países como Bolivia la incidencia sigue siendo muy grande.

	1980-85	2005	2010
Población en riesgo (% total)	92.895.000 (25%)	108.595.000 (20·4%)	70.199.360 (12·9%)
Número de personas infectadas	17.395.000	7.694.500	5.742.167
Número de casos nuevos por año	700.000	55.585	38.593
Transmisión congénita	7.000 - 49.000	14.385	8.668
Transmisión vectorial	No reportado	41.200	29.925
Número de muertes por año	>45.000	12.500	12.000

Tabla 1: Cambios en la prevalencia, incidencia y mortalidad de la enfermedad de Chagas, 1985-2010, en 21 países endémicos de América Latina. Tabla traducida de Pérez-Molina et al (2018).

Así, actualmente, la mayor prevalencia de infección por *T. cruzi* se da en Bolivia (6,1 casos por cada 100 habitantes), pero también es alta en Argentina (3,6), Paraguay (2,1), Ecuador (1,4), El Salvador (1,3) y Guatemala (1,2).

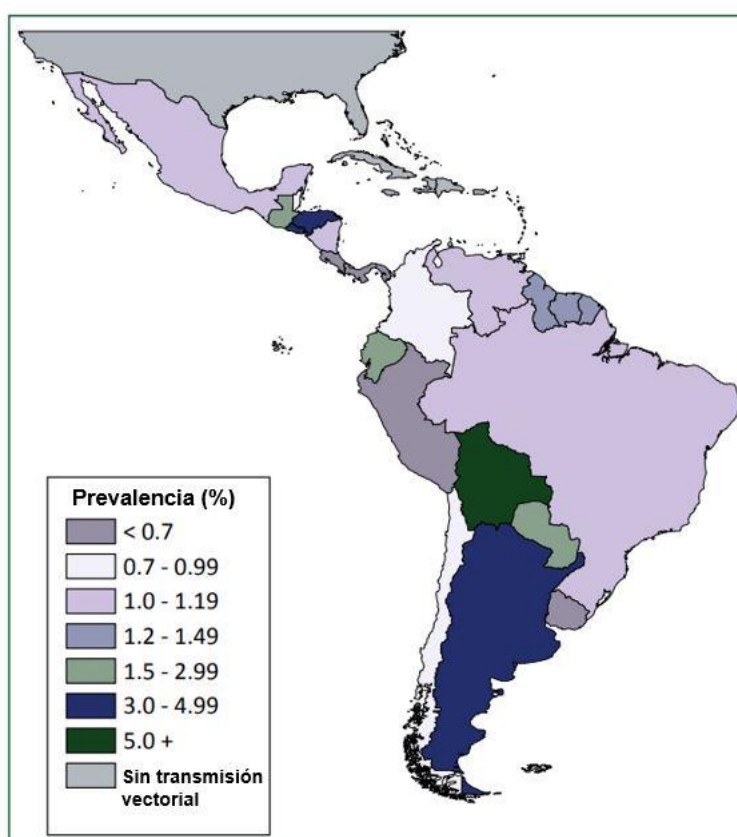


Figura 1: Estimaciones de seroprevalencia de la enfermedad de Chagas para 2005 por país. Figura traducida de Stanaway JD et al (2015).

En la figura 1 se muestra un mapa de distribución geográfica de la enfermedad. Aunque la transmisión del insecto está siendo eficientemente controlada en muchas de las áreas desarrolladas, las transfusiones de sangre y las infecciones congénitas siguen siendo importantes fuentes de enfermedad. Estas características de la transmisión de la infección junto al gran número de inmigrantes latinoamericanos, procedentes de zonas endémicas, distribuidos por muchos países del mundo, ha llevado a que la enfermedad de Chagas haya pasado a ser una epidemia global. En la figura 2 se muestran las estimaciones sobre el número de personas infectadas que viven fuera de Latinoamérica. Así se estima que hay unos 300.000 afectados en USA. Estimaciones recientes indican que en España podrían vivir entre 47738-67423 inmigrantes infectados por este parásito. La prevalencia de la infección entre los inmigrantes latinoamericanos en Europa es del 4,2%, con los valores mayores entre los inmigrantes de Bolivia (18,1%) y Paraguay (5,5%).

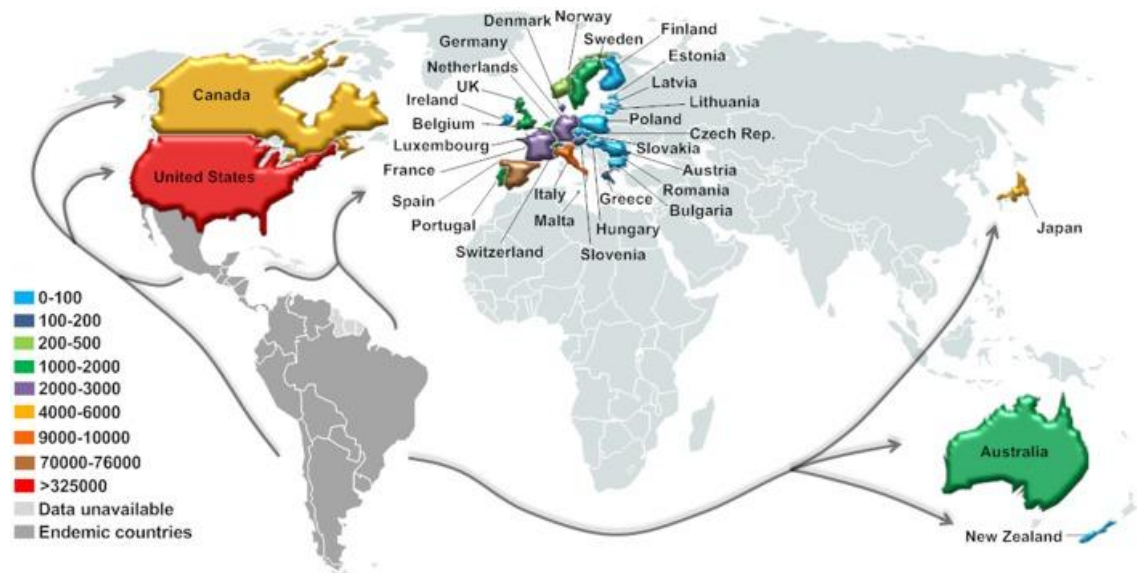


Figura 2: Número estimado de inmigrantes con infección por *T. cruzi* en países no endémicos. Figura obtenida de Lidani et al (2019).

El análisis de los bancos de sangre frente a la infección por *T. cruzi* es realizado de forma habitual en muchos países de Latinoamérica (salvo en Bolivia), pero no así en otros países donde la infección no es endémica, aunque esto está cambiando. Así, en España, desde el 2005, se hacen controles específicos en donantes susceptibles de estar infectados. El trasplante de órganos es otra forma de transmisión a tener en cuenta.

Por otro lado, las personas que viajen a zonas endémicas de Latinoamérica deben evitar dormir en chozas y lugares donde existan triatominos, y evitar consumir frutas o zumos en puestos de vendedores ambulantes, pues podrían estar infectados con heces de estos insectos.

2. Ciclo de vida

T. cruzi es un kinetoplasto, protozoo parásito cuyo ciclo de vida alterna entre hospedadores vertebrados e invertebrados (Fig. 3).

La forma infectiva de *T. cruzi* es el tripomastigote metacíclico. Tiene una longitud de 15 micras y un único flagelo, que se origina en la base del kinetoplasto, una mitocondria que contiene un DNA muy peculiar.

La transmisión de *T. cruzi* entre personas ocurre a través de diferentes medios. La forma más frecuente es a través de triatomas; estos insectos hematófagos son conocidos como “barbeiros” en Brasil, “vinchuca” y “chinche chupadora” en otros países de Latinoamérica. Existen varios géneros que pueden actuar de insectos vector: *Panstrongylus*, *Triatoma* y *Rhodnius*. Las especies consideradas como los principales vectores de la transmisión son: *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* y *Triatoma dimidiata*.

La infección ocurre poco después de que el chinche infectado hace su toma de sangre. Mientras se alimenta, el insecto defeca sobre la piel cerca de la herida de la picadura. Las heces contienen los tripomastigotes infectivos.

Cuando la chinche abandona el sitio, el hospedador experimenta un pequeño picor y frota los tripomastigotes sobre la herida del picotazo. Si la chinche pica en la cara, cerca de los ojos o la boca, los organismos pueden infectar a través de las mucosas.

Otras vías de adquirir *T. cruzi* son las transfusiones sanguíneas, el trasplante de órganos, la infección transplacentaria y el intercambio sexual. Se estima que la transmisión madre-hijo va a ocurrir en alrededor del 5% de los niños nacidos de madres con infección crónica.

La infección por vía oral, como consecuencia del consumo de alimentos contaminados con las heces de los triatomas, también es una vía de transmisión relevante que se ha puesto de manifiesto más recientemente. Así, desde el año 2000 al 2010, se han

registrado 138 brotes, en los que se han producido al menos 776 casos nuevos de infección.

Los tripomastigotes entran en una gran variedad de células en el sitio de la picadura. Tras la entrada, los tripomastigotes se localizan en una vacuola parasitófora de la que escapan poco tiempo después, transformándose en amastigotes que se multiplican en el citosol. El amastigote tiene 3-5 micras de diámetro y no posee flagelo externo.

Después de un tiempo de adaptación de unas 20 horas, los amastigotes intracelulares se replican por fisión binaria con un tiempo de generación de alrededor de 12 h. Se ha estimado que los amastigotes van a experimentar unos nueve ciclos de división, lo que va a generar unos 500 parásitos dentro de la célula infectada; esto ocurre en 5-6 días tras la infección.

Cuando las células están próximas a morir por la gran carga de parásitos, los amastigotes se transforman en tripomastigotes sanguíneos, que dada su movilidad van a provocar la rotura de la membrana plasmática y su liberación al medio extracelular. [10]

Los tripomastigotes penetran en nuevas células, se transforman en amastigotes, y comienzan de nuevo el proceso de replicación. Se piensa que cualquier célula nucleada puede ser infectada por el parásito, aunque las células más frecuentemente invadidas son las células del sistema reticuloendotelial del bazo, el hígado y nódulos linfáticos y las células de músculo cardíaco, liso y esquelético. No obstante, el sistema nervioso, la piel, las gónadas, la mucosa intestinal, la médula ósea y la placenta también son infectadas en muchos casos. Como resultado de esta diseminación cualquier tejido puede terminar albergando parásitos, incluyendo desde el músculo cardíaco hasta el sistema nervioso.

Los triatomas se infectan cuando ingieren sangre de un individuo que contenga tripomastigotes. Los tripomastigotes se transforman rápidamente en epimastigotes (formas flageladas que se dividen) dentro del intestino medio de la chinche, donde se generan miles de nuevos epimastigotes. Los epimastigotes se adhieren a las células intestinales. En las partes más posteriores del intestino y en el recto, los epimastigotes se sueltan de la pared intestinal y se transforman en formas altamente infectivas, los tripomastigotes metacíclicos, que son liberados al exterior junto con las heces.

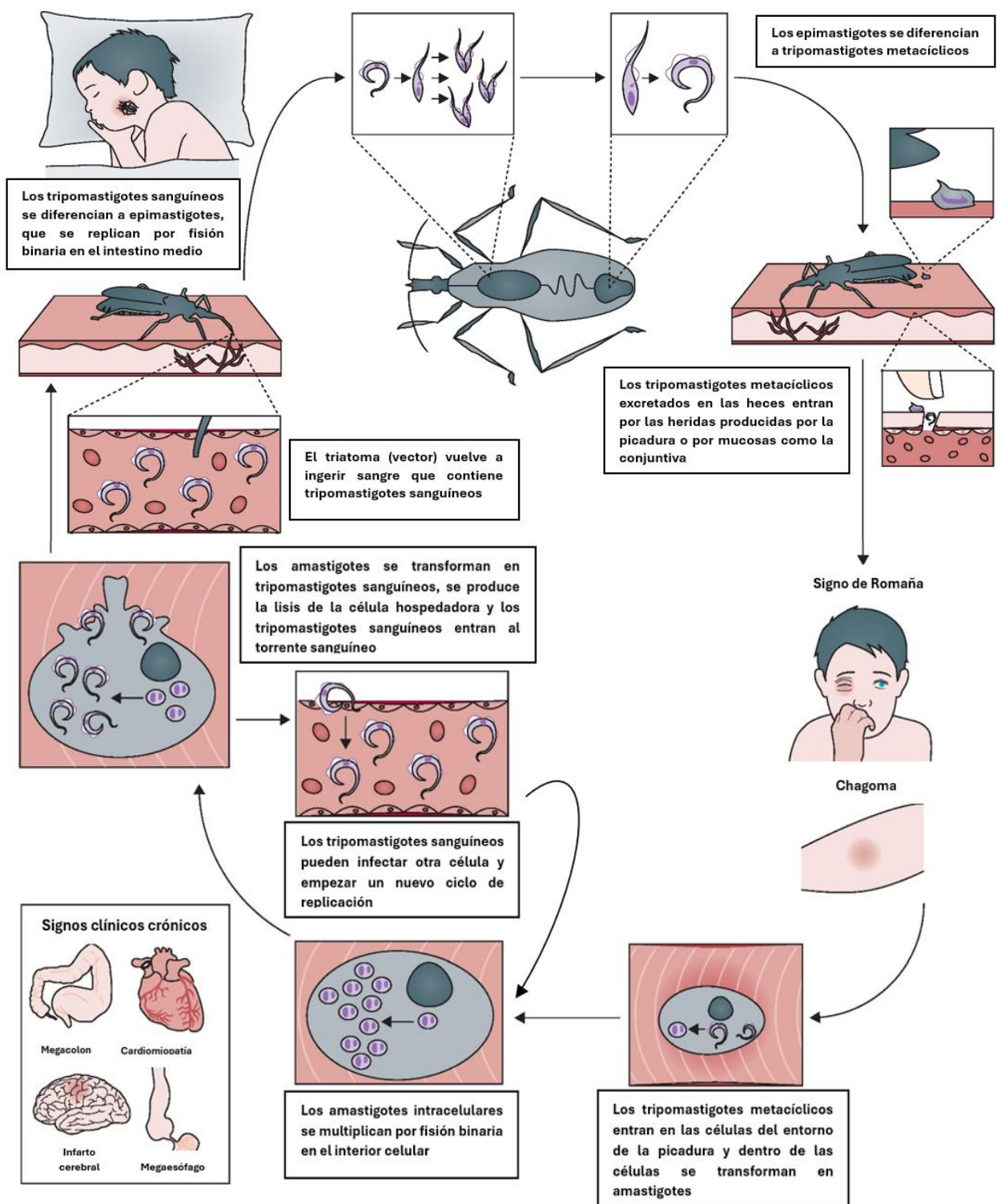


Figura 3: Ciclo de vida de *T. cruzi*. Figura traducida de Pérez-Molina (2018).

Se piensa que la mayoría de los mamíferos son susceptibles a la infección y pueden servir como reservorios, dado que se ha encontrado el parásito en más de 150 especies de animales, tanto domésticos (perros y gatos) como silvestres. Por tanto, se trata de una infección muy extendida en la naturaleza. El perezoso, y algunos roedores son importantes para mantener el ciclo selvático. Muchas de las especies de mamíferos que son reservorios para *T. cruzi* son carnívoros y pueden resultar infectados cuando ingieren y mastican vectores infectados con *T. cruzi*, ya que sus mucosas gastrointestinales van a quedar expuestas a los tripomastigotes metacíclicos infecciosos. También la transmisión se puede dar cuando los carnívoros se alimentan de otros animales ya infectados con el parásito. Sin embargo, la infección por *T. cruzi* no suele causar patologías graves en los animales domésticos ni en los salvajes, posiblemente como manifestación de una prolongada co-evolución.

Sin embargo, dado que *T. cruzi* sólo se encuentra en el continente Americano, la infección del hombre ha debido ocurrir hace unos 13000 años, cuando llegaron los primeros pobladores a este continente. Por tanto, *T. cruzi* es un patógeno relativamente reciente para el hombre.

T. cruzi se considera una especie muy heterogénea, formada por diversas cepas y aislados que circulan entre los hospedadores y los insectos vectores. La heterogeneidad de este parásito está siendo ampliamente estudiada por métodos moleculares y podría explicar la gran variedad de manifestaciones clínicas de la enfermedad de Chagas y las diferencias en morbilidad y mortalidad observadas en distintas regiones geográficas.

Actualmente, dentro de la especie *T. cruzi* se ha establecido la existencia de seis grupos genéticos o unidades discretas de tipificación (DTUs, *discrete typing units*): denominadas de TcI a TcVI. Además, se ha añadido una séptima DTU, denominada TcBat, por encontrarse en algunas especies de murciélagos en Brasil. TcBat está más próximo evolutivamente a TcI.

Estas DTUs, establecidas en base a marcadores genéticos, muestran una asociación con determinados hospedadores mamíferos, lo que ha podido facilitar su diversificación genética (Fig. 4). Así, el reservorio selvático de la DTU TcI es la zarigüeya (género *Didelphis*). Los armadillos parecen ser los hospedadores naturales de la DTU TcIII. Los parásitos del genotipo DTU TcIV se encuentran asociados a primates no humanos. Para los genotipos DTU TcV y TcVI no se han descrito hospedadores selváticos.

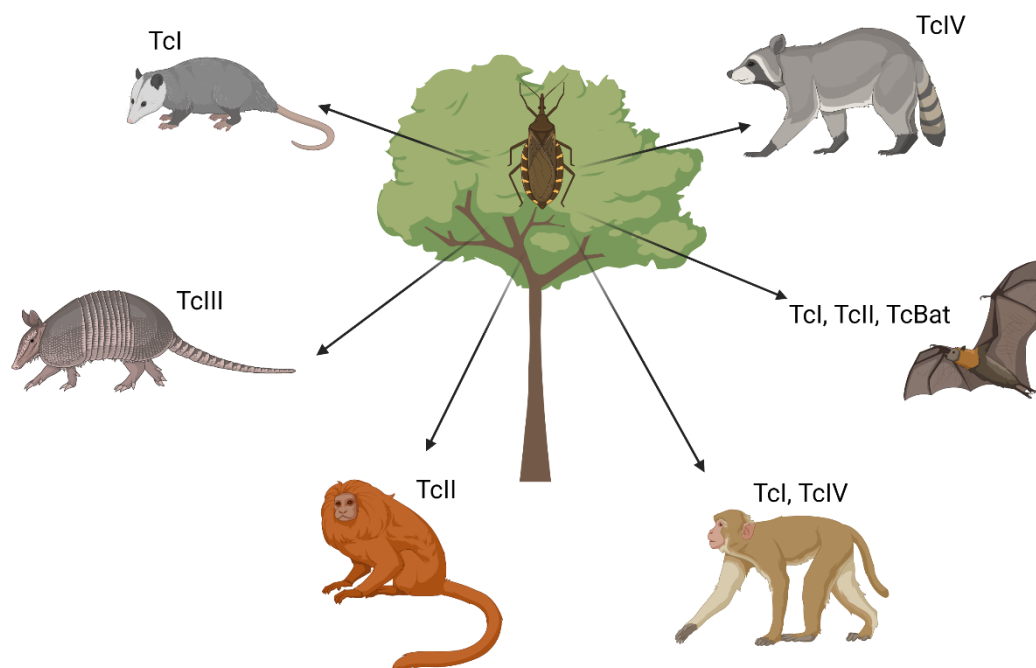


Figura 4: Reservorios selváticos de los DTUs de *Trypanosoma cruzi*.

Figura generada con BioRender.

A esta diversificación entre las DTUs también han debido contribuir las asociaciones con determinados vectores, aunque este aspecto está menos estudiado.

Todas las DTUs son capaces de producir la enfermedad de Chagas en personas, aunque TcI, TcII, TcV y TcVI son las más prevalentes en pacientes. TcIV es rara en pacientes, aunque se ha descrito como la DTU segunda más frecuente en Venezuela y como la más habitual en los brotes de transmisión oral producidos en la Amazonía brasileña. Hasta ahora, solo una infección de un niño en Colombia ha sido atribuida a TcBat (Fig. 5).



Figura 5: Prevalencia de los DTUs de *Trypanosoma cruzi* en Centro y Sudamérica. La línea discontinua separa el continente en función de la mayor prevalencia del tipo de patología crónica de Chagas. Figura generada con BioRender.

Como ya se ha mencionado, se han estudiado mucho estas DTUs tratando de relacionarlas con las manifestaciones de la enfermedad de Chagas tanto en fase aguda como en fase crónica. Esto ha sido complejo, ya que las infecciones mixtas (en las que en un mismo paciente/vector coexisten dos o más DTUs de *T. cruzi*) son comunes, y a la hora de aislar los parásitos de los pacientes, ya sea por hemocultivo o xenodiagnóstico, surgen dos inconvenientes. En primer lugar, puede ocurrir una selección de subpoblaciones en el medio de cultivo, debido a una mayor tasa de multiplicación pero que no refleje la abundancia relativa en el paciente. Por otro lado, hay que tener en cuenta el tropismo tisular diferencial de la cepa, que puede desembocar en que las DTUs que se aíslan de la sangre no necesariamente revelan la totalidad de DTUs que contiene el paciente.

A pesar de ello, hay estudios que hablan de cierta correlación entre DTUs y signos clínicos que se manifiestan en la enfermedad, como por ejemplo: la DTU TcI está normalmente asociada a la forma indeterminada, las DTUs TcV y TcVI presentan una posible asociación con la forma digestiva de la enfermedad crónica, o la DTU TcII tiene cierta correlación con la cardiomiopatía crónica de la enfermedad de Chagas en cohortes brasileñas.

Además, también se cree que tanto las diferentes DTUs como el propio genotipo del hospedador, tienen una gran influencia con respecto a la respuesta farmacológica y a la eficacia de curación que se observa en diferentes países.

3. Patología

En la enfermedad de Chagas se distingue una fase aguda y otra crónica o indeterminada (Fig. 6).

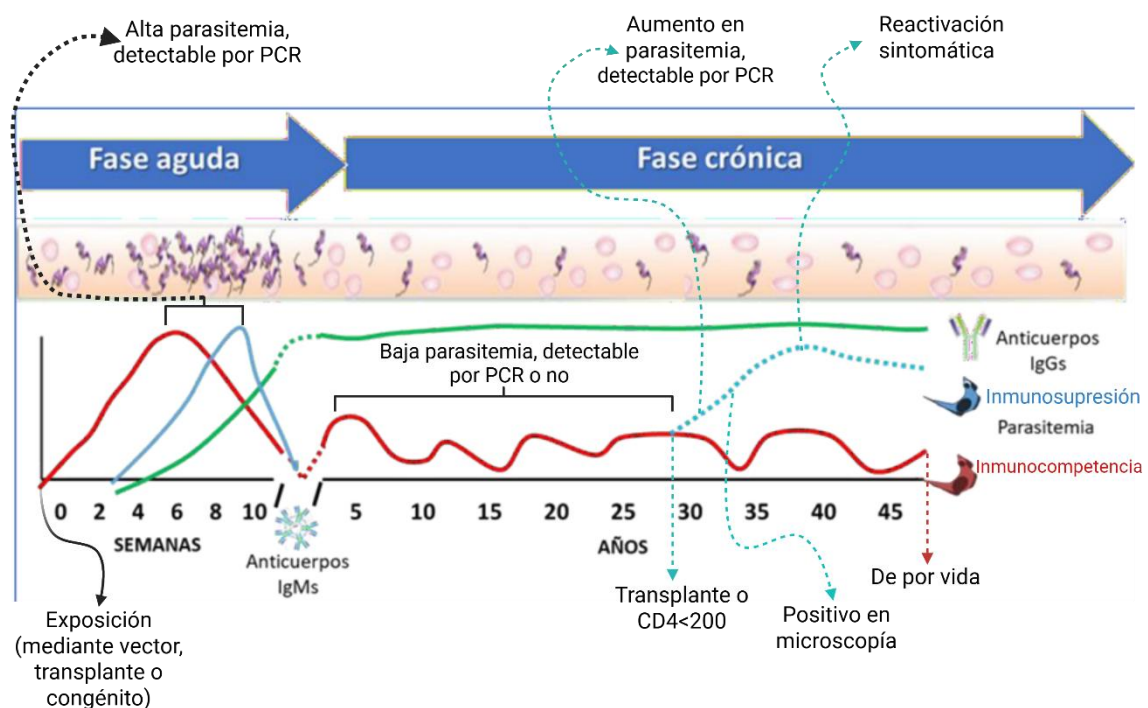


Figura 6: Desarrollo de la enfermedad de Chagas en pacientes inmunosuprimidos e inmunocompetentes. Figura elaborada a partir de Sulleiro et al (2021).

La fase aguda se inicia con la inoculación por el chinche de los tripanosomas y dura aproximadamente tres meses. El hospedador experimenta una reacción de hipersensibilidad frente al parásito como consecuencia de la extensiva destrucción celular en el sitio de la infección inicial.

La inflamación local producida en el sitio de la picadura se manifiesta como un pequeño nódulo rojo que se denomina "chagoma", acompañado por una hinchazón de los nódulos linfáticos locales (Fig. 3).

En el 50% de los casos, los tripanosomas entran a través de la conjuntiva del ojo, causando un edema en el párpado y la conjuntiva y una hinchazón del nódulo linfático preauricular. Este síntoma es conocido como el "signo de Romaña". En 1-2 semanas después de la infección, se extienden a los nódulos linfáticos y comienzan a multiplicarse en las células que los fagocitan.

Los amastigotes intracelulares experimentan repetidas divisiones para formar números grandes de parásitos. Después de algunos días, los organismos se diferencian en tripomastigotes y destruyen la célula que los contiene. Entonces, se produce una parasitemia generalizada, y casi cualquier tipo de tejido del cuerpo puede infectarse, aunque los parásitos muestran una preferencia particular por las células musculares y nerviosas. Los cardiomiocitos son uno de los tipos de células que resultan frecuentemente infectados por *T. cruzi*, donde se multiplican y también es un sitio donde el parásito establece un estado de persistencia, lo que explica la alta incidencia de cardiomiopatías en los casos de progresión a enfermedad. Durante la fase aguda es frecuente detectar el parásito en frotis de sangre (Fig. 7). También suelen encontrarse 'nidos' de amastigotes en tejidos, principalmente el muscular (músculos cardíacos, esqueléticos y lisos), aunque también en sistema nervioso central, gónadas y otros.

Los síntomas que acompañan a la fase aguda son normalmente suaves. Los síntomas leves incluyen malestar general similar a un cuadro gripal y el signo de Romaña, mientras entre los más severos encontramos hepato-esplenomegalia, meningitis y miocarditis. En personas inmunodeprimidas o en niños se pueden desarrollar síntomas más graves como son anemia, pérdida de fuerza, desórdenes nerviosos, escalofríos, dolor muscular y de huesos y distintos grados de fallo cardíaco. La muerte puede acaecer 3-4 semanas después

de la infección. La fase aguda es más común y severa entre niños de menos de 5 años. Sin embargo, en muchos casos la infección no es diagnosticada de forma adecuada. Entre los casos sintomáticos, que son menos del 1% del total de infecciones, la mortalidad está entre el 5-10% y es el resultado de miocarditis aguda o meningoencefalitis (o ambos). En el 90% restante, las manifestaciones clínicas desaparecen espontáneamente, incluso aún sin tratamiento.

Con el desarrollo de una respuesta inmunitaria, la parasitemia se reduce de forma considerable y los parásitos no se observan en sangre. Esto señala el final de la fase aguda y se inicia la fase crónica de la infección (Fig. 7). Entre el 70-85% de las personas infectadas nunca desarrollarán síntomas de enfermedad, y estas personas se consideran que tienen la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas. Sin embargo, la mayoría de ellos presentan anticuerpos frente a *T. cruzi* durante toda su vida. El resto de los pacientes, entre el 15-30%, desarrollarán daños orgánicos, dando lugar a las formas cardíacas, digestivas o nerviosas de la enfermedad de Chagas crónica (Tabla 2), que pueden aparecer 10-30 años después de la infección inicial. Así, en la fase crónica muchos pacientes son virtualmente asintomáticos cuando inesperadamente sucumben a fallos cardíacos. La enfermedad de Chagas es la causa de alrededor del 70% de las muertes por fallo cardíaco en adultos jóvenes que viven en áreas endémicas.

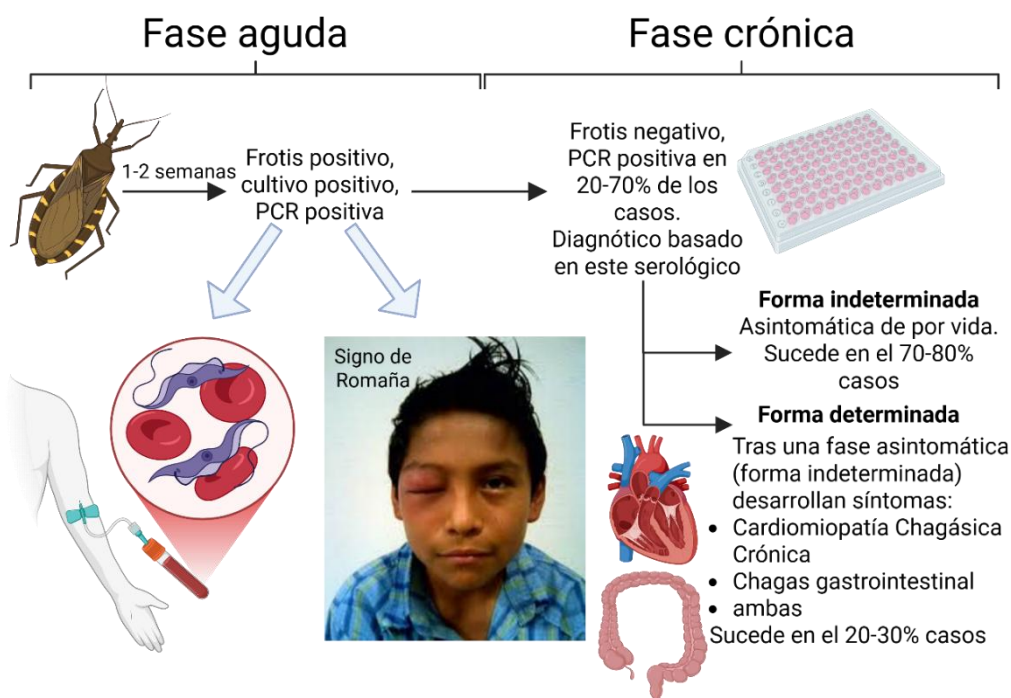


Figura 7: Fases de la infección por *Trypanosoma cruzi*. Figura generada con BioRender.

Enfermedad de Chagas Crónica

	Indeterminada 	Cardiaca 	Digestiva 	Cardiodigestiva
Generalidades	Forma más frecuente. Puede evolucionar a las otras formas con afectación de órganos	20-30% de los pacientes. Combinación típica de ECG: BRDHH + HBAI. Principal causa de muerte: 1º TVS y muerte súbita, 2º ICC, 3º eventos tromboembólicos	10-15% de los pacientes. Casi exclusiva en la cuenca Amazónica. Riesgo aumentado de cáncer esofágico, pero no de colon.	5-20% de los pacientes con miocardiopatía pueden presentar afectación esofágica. Suele preceder a la afectación cardíaca e intestinal.
Clínica	Se caracteriza por ausencia de síntomas	Disnea, síncope, palpitaciones, mareo, infarto, edemas MMII, insuficiencia cardíaca, muerte súbita.	Megaesófago, disfagia, dolor retroesternal, reflujo, malaabsorción (casos graves). Megacolon: estreñimiento grave, vólvulo.	Mismos síntomas que la fases cardíacas y digestiva aisladas.
Diagnóstico de laboratorio	IgG anti- <i>T. cruzi</i> positivo PCR inconcluyente	IgG anti- <i>T. cruzi</i> positivo PCR inconcluyente	IgG anti- <i>T. cruzi</i> positivo PCR inconcluyente	IgG anti- <i>T. cruzi</i> positivo PCR inconcluyente
Diagnóstico de afectación de órganos	ECG 12 der normal Rx Tórax normal	Rx Tórax (cardiomegalia) -ECG 12 der (FC<50pm, HBAI, BRDHH). -Ecocardiograma: disfunción VI, aneurisma apical, dilatación VI -Holter 24 h, RMI cardíaca, otros.*	Se deben utilizar las mismas pruebas complementarias.	Se deben utilizar las mismas pruebas complementarias.
Tratamiento antiparasitario	1º Benznidazol 2º Nifurtimox	1º Benznidazol. 2º Nifurtimox. Eficacia cuestionada.	1º Benznidazol. 2º Nifurtimox. Eficacia cuestionada.	Igual que en las formas cardíacas y digestivas
Tratamiento sintomático	No aplicable	Tratamiento específico de la ICC, marcapasos y anticoagulación si precisa. Trasplante.	Tratamiento sintomático y específicos: laxantes, dieta, dilataciones esofágicas	Tratamientos combinados

Tabla 2: Clínica, diagnóstico y tratamiento para diferentes manifestaciones de la enfermedad de Chagas crónica. ECG: Electrocardiograma; Rx Tórax: Radiografía de tórax; BRDHH: Bloqueo de rama derecha del haz de His; HBAI: Hemibloqueo anterior izquierdo; TVS: Taquicardia ventricular sostenida; ICC: Insuficiencia cardíaca crónica; MMII: Miembros inferiores; Holter 24 h: Registro electrocardiográfico continuo de 24 horas; RMI: Resonancia magnética. Tabla tomada de Sulleiro et al (2021).

También se dan casos de reactivación de la enfermedad de Chagas en personas infectadas de forma crónica que experimentan algún proceso de inmunosupresión, tales como la coinfección con HIV o en casos de recibir fármacos inmunosupresores durante el trasplante de órganos. En estos casos, el tratamiento previo a la reactivación de los síntomas se asocia con un mejor pronóstico, ya que esta reactivación puede ser letal.

La enfermedad de Chagas se considera un ejemplo claro de cómo una infección puede desencadenar un ataque inmunológico contra los propios tejidos del hospedador.

La escasez de parásitos durante la fase crónica junto al hecho de que durante esta fase se observan algunos síntomas de autoinmunidad, ha llevado a plantear a la autoinmunidad como la causa directa de la enfermedad de Chagas en estos pacientes. Lo que no está claro es si el origen de la autoinmunidad es una consecuencia de un mimetismo molecular entre los antígenos del parásito con los autoantígenos del hospedador o por la presentación de autoantígenos derivados de las células dañadas.

En muchos casos, la infección también puede afectar al esófago o al colon, dañando su tono muscular lo que conduce a hipertrofias conocidas como megaesófago y megacolon, respectivamente. Estas afecciones resultan como consecuencia del daño producido sobre las neuronas terminales o intramulares (llamados así por que yacen cerca o junto a los órganos que inervan) del sistema nervioso entérico.

4. Diagnóstico

El diagnóstico durante la fase aguda o de la infección congénita se hace normalmente por visualización de tripomastigotes en la sangre, y a veces en el fluido cerebroespinal. Los frotis son teñidos con Giemsa y visualizados al microscopio óptico, la sensibilidad de la técnica es variable (34-85%). Los tripomastigotes son muy abundantes en sangre periférica durante la fase aguda, pero resultan difíciles de encontrar durante la fase crónica.

Un método que es empleado frecuentemente es el xenodiagnóstico. Los triatomas, criados en el laboratorio, se les permite picar al paciente, y, entonces, después de un periodo apropiado de tiempo (10 a 30 días), se les disecciona y se buscan epimastigotes en el intestino. Esta técnica puede detectar casos en los que los tripanosomas son tan escasos que no se encuentran tras el examen al microscopio de preparaciones de sangre.

Las técnicas de inmunodiagnóstico (detección de IgGs contra el parásito) son extremadamente efectivas para el diagnóstico de los casos crónicos, aunque también se producen muchos casos de reacciones falso-positivas si el paciente está infectado con *Leishmania* u otras especies de tripanosomas, e incluso con procesos autoinmunes como es el caso del lupus eritematoso sistémico.

En España, desde 2005, la sangre de donantes procedentes de zonas endémicas es analizada mediante ensayos serológicos frente a *T. cruzi*.

El diagnóstico de la infección crónica también se puede realizar mediante PCR, aunque su sensibilidad es variable (50-90%), ya que depende de muchos factores como la cantidad de muestra y la diversidad genética de *T. cruzi*. Esto hace que, durante la fase crónica, sea una prueba inconcluyente por sí sola. La PCR se suele emplear cuando los

resultados del inmunodiagnóstico tampoco son concluyentes, o para monitorizar la evolución del tratamiento. La PCR cuantitativa se suele emplear para monitorizar posibles casos de reactivación como consecuencia de procesos de inmunosupresión.

En países donde esta parasitosis no es endémica, como en España, la transmisión vertical es responsable de la expansión de la infección y, por tanto, se deben realizar pruebas diagnósticas para monitorizar la posible transmisión a los recién nacidos. Se estima que la enfermedad de Chagas congénita puede desarrollarse entre el 5-10% de los niños nacidos de madres con la infección por *T. cruzi*, y la transmisión puede ocurrir tanto en la fase aguda como en la crónica. El tratamiento precoz de los neonatos es fundamental, ya que los efectos secundarios son poco dañinos y se alcanzan tasas de curación de hasta el 100% si se tratan durante el primer año tras el parto. Por ello, en niños con sospecha de haber heredado la infección de sus madres se les realizan pruebas de diagnóstico precoz: microhematocrito o PCR durante los primeros meses. Tras ello, como test confirmatorio se le deben realizar análisis serológicos entre 9 y 10 meses después del parto. De esta forma, se confirma que los IgGs contra el parásito detectados no son provenientes de la madre a través de la placenta, sino que los produce el recién nacido como consecuencia de una infección activa en su organismo.

Así pues, cuando hay sospecha de que un individuo ha estado en contacto con *Trypanosoma cruzi* se realiza un procedimiento de serodiagnóstico (Fig. 8). Este es elegido por su alta sensibilidad (igual o mayor que 99%), necesaria para un cribado inicial. Posteriormente, se debe confirmar el resultado mediante técnicas con alta especificidad, basadas en antígenos diferentes a los de la prueba previa. De esta manera se logra reducir de forma segura los falsos negativos y los falsos positivos. Finalmente, se le realizan PCRs a modo de seguimiento en la fase crónica.

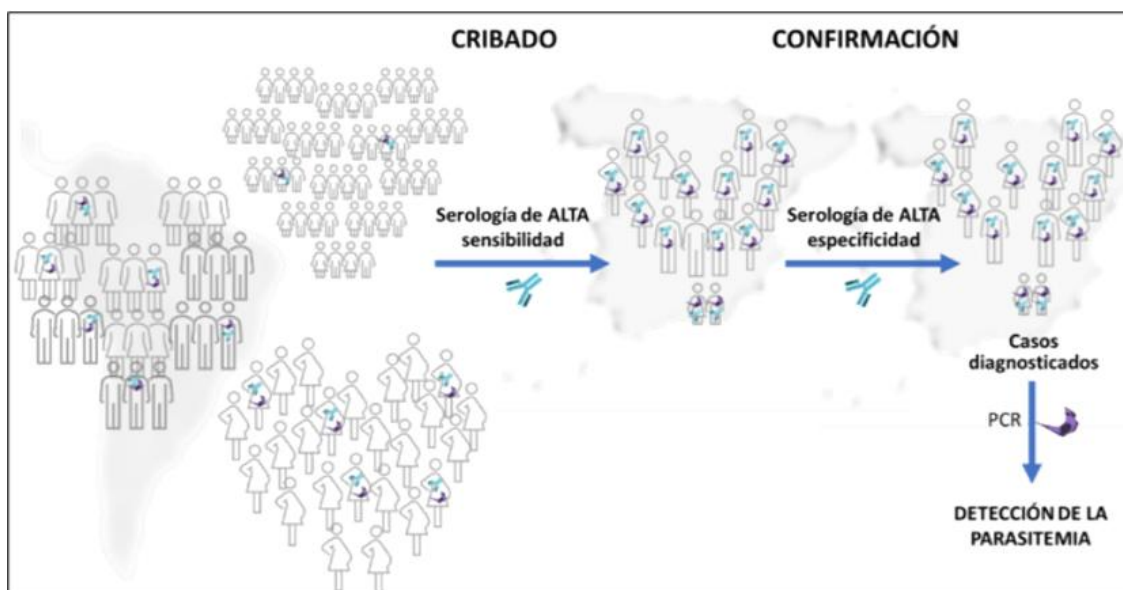


Figura 8: Procedimiento de diagnóstico de la enfermedad de Chagas en grandes poblaciones.

Figura tomada de Sulleiro et al (2021).

5. Tratamiento

Actualmente, sólo existen dos fármacos utilizados para el tratamiento de la infección: benznidazol y nifurtimox. El benznidazol (Fig. 9) es un nitroimidazol que fue identificado por los laboratorios Roche en 1972 y que fue comercializado con los nombres de RochaganTM y RodanilTM. Sigue siendo utilizado como fármaco de primera elección. Se estima que es capaz de curar entre el 60 y el 85% de los casos agudos y al 90% de los niños infectados de forma congénita, si el tratamiento se hace durante el primer año de vida. En cambio, su eficacia para el tratamiento de la enfermedad en su fase crónica es un tema controvertido; su eficiencia, si existe, se estima en una tasa de curación de entre el 15 y el 35% de los casos tratados.

Su efecto parece radicar en que es sustrato de las nitrorreductasas tipo I del tripanosoma, que van a producir metabolitos tóxicos para el parásito. Los tratamientos son largos, ya que deben extenderse al menos por 60 días.

Además, aunque el tratamiento con benznidazol normalmente es bien tolerado por los bebés y los niños, en los adultos se desarrollan efectos secundarios con mucha frecuencia. Hasta el 50% de los pacientes tratados desarrollan una dermatitis, resultado de una hipersensibilidad frente a la droga. Debido a los efectos secundarios de estos

fármacos, su uso no está indicado durante el embarazo o en pacientes que sufran insuficiencia renal o hepática.

El nifurtimox (Fig. 9) es el otro fármaco utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Fue desarrollado por Bayer en 1965 y comercializado con el nombre de LampitTM. Es también un nitroimidazol y su mecanismo de acción sería similar al del benznidazol. Su eficacia es similar a la del benznidazol, pero produce más efectos adversos; los más frecuentes son problemas gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarreas) y los más persistentes son las alteraciones neurológicas. Por ello, es utilizado como fármaco alternativo para aquellos pacientes tratados con benznidazol que muestran efectos secundarios graves.

La búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas es una necesidad a la que posiblemente no se están destinando los esfuerzos necesarios. efectivo durante la fase aguda de la infección, pero no existe tratamiento para la fase crónica.

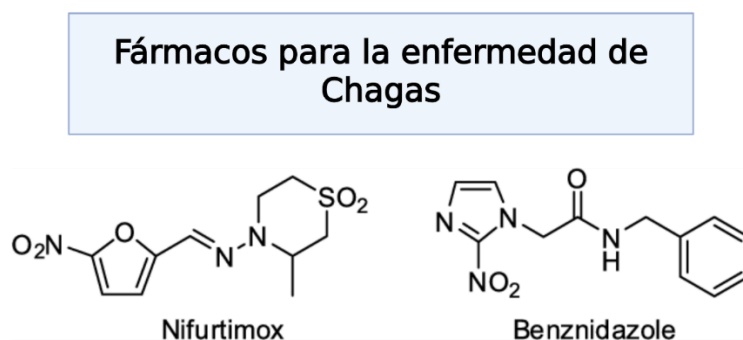


Figura 9: Fármacos para la enfermedad de Chagas. Figura elaborada a partir de Barret & Croft (2012).

6. Respuesta inmunitaria frente a la infección

En la mayoría de los casos, la infección va a inducir una respuesta inmunitaria balanceada, que va a controlar la multiplicación del parásito al tiempo que se limita la respuesta inflamatoria para evitar la enfermedad grave. Las células del sistema inmunitario implicadas en la respuesta son los linfocitos T CD8 citotóxicos, los linfocitos T CD4 ayudadores (T *helper* o Th), los linfocitos T reguladores y los linfocitos B (Fig. 10).

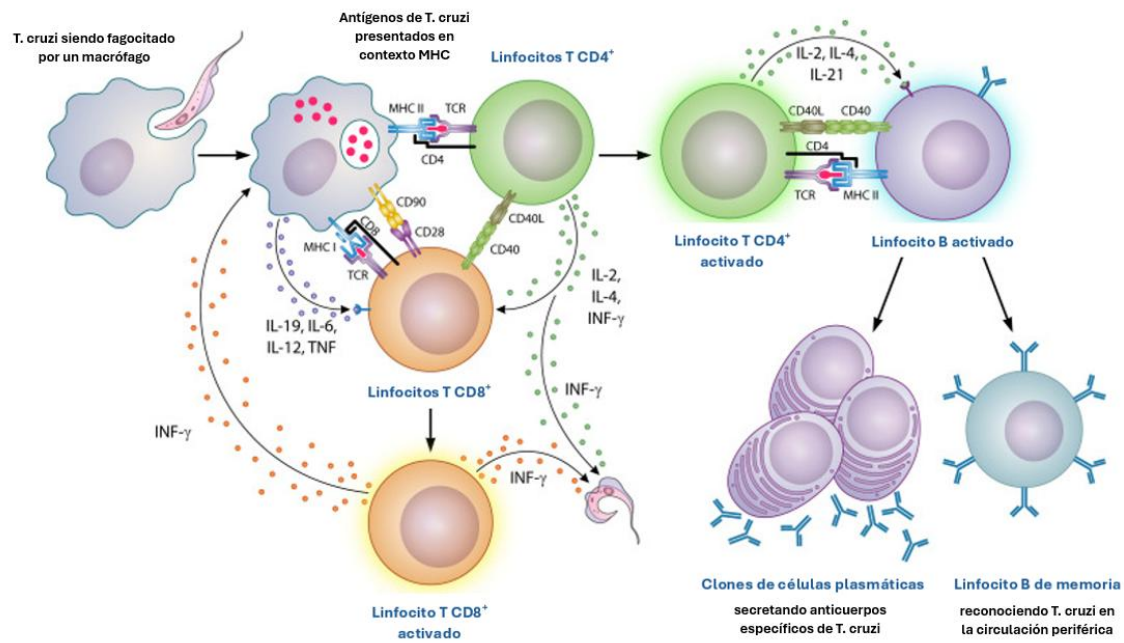


Figura 10: Respuesta inmunitaria frente a *T. cruzi*. Figura traducida de Clark et al (2024).

Durante la infección aguda, además de producir moléculas efectoras citotóxicas, los linfocitos T CD8 van a producir TNF- α e IFN- γ que permiten controlar la infección, pero no llegan a eliminar totalmente al parásito. Mientras que esta respuesta es importante para controlar la parasitemia sin producir daños tisulares, la persistencia en el tiempo de la respuesta citotóxica puede conducir a una inflamación y fibrosis del tejido cardíaco.

Los linfocitos Th CD4 son los orquestadores de la respuesta inmunitaria adaptativa, necesarios para la activación de los linfocitos T CD8 y también de los linfocitos B para la producción de anticuerpos. Se piensa que los anticuerpos van a ayudar al control de la infección a través de inducir la lisis mediada por anticuerpos del parásito.

Si entramos más en detalle en cómo sería la respuesta inmunitaria, como primera línea de defensa el parásito se encontraría con la respuesta innata, en la que células fagocíticas como los macrófagos reconocen PAMPs y DAMPs mediante receptores como los TLRs o NLRs e inducen la liberación de citoquinas (como IL-12, TNF- α , etc.) que resulta en una respuesta inflamatoria y activación de otras células del sistema inmunitario en el sitio de la infección. Dentro de la respuesta innata también encontraríamos el sistema del complemento.

Otras células de la respuesta innata como son las NK, activadas por la IL-12, van a producir IFN γ y TNF α , que promueve la activación clásica de los macrófagos para disparar una respuesta microbicida que les permite controlar la infección.

Por otro lado, los macrófagos y células dendríticas también actúan como células presentadoras de antígenos, con una función muy importante, ya que es lo que va a permitir que se dispare la respuesta celular al realizar la presentación a linfocitos T.

Sin embargo, la respuesta adaptativa conllevaría también un aumento de los linfocitos B circulantes activados que estarían produciendo anticuerpos frente al parásito. Si bien, la respuesta humoral no sería suficiente para controlar la infección, por lo que es fundamental disparar también la respuesta celular de los linfocitos T.

Además, los LT son capaces de producir citoquinas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. Debe haber un equilibrio entre ellas para mantener el control de la infección y a su vez no producir daño tisular. Se ha visto que la forma crónica de la enfermedad se correlaciona con una mayor producción de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 en comparación con los niveles de las proinflamatorias como IFN γ y TNF α .

7. La enfermedad de Chagas en personas con inmunosupresión

En personas con enfermedad de Chagas crónicas son frecuentes las reactivaciones de la infección al resultar infectados por HIV (Fig. 11), especialmente en los casos que no se está administrado un tratamiento antirretroviral. Las tasas de reactivación son inversamente proporcionales al número de linfocitos T CD4 circulantes en las personas co-infectadas. En concreto, el riesgo de reactivación del parásito aumenta significativamente cuando los niveles de CD4 $^{+}$ son inferiores a 200 células/mm 3 . Las afecciones más frecuentes en personas con co-infección están relacionadas la afectación del sistema nervioso central, entre el 75-80% de los casos se producen lesiones cerebrales o meningoencefalitis. Otra afección frecuente es la miocarditis, que se produce entre el 10-55% de los casos.

También se ha observado que la transmisión vertical en madres co-infectadas con HIV-*T. cruzi* alcanza el 75% cuando no llega al 5% en madres sin HIV.

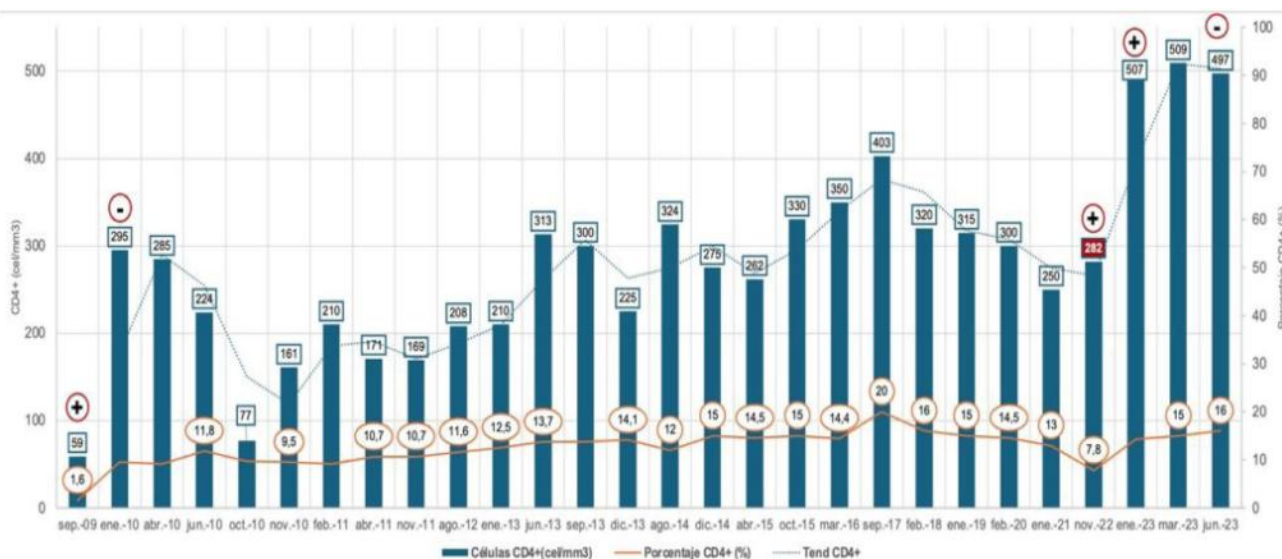


Figura 11: Evolución inmunológica de un paciente con enfermedad de Chagas y VIH. Los círculos rojos representan los resultados de la PCR a cada momento. Figura tomada de Fernández et al (2025).

También es frecuente que ocurran reactivaciones de infecciones crípticas de *T. cruzi* como consecuencia de la inmunosupresión inducida durante el proceso de trasplante de órganos (Fig. 6). Estas reactivaciones son más frecuentes en trasplantados de corazón que de riñón, y la razón es que la inmunosupresión a la que se somete a los pacientes de trasplante de riñón es menor. También se han descrito reactivaciones de la infección por *T. cruzi* en trasplantes de hígado y de células madre. Cuando la persona trasplantada tiene una infección asintomática es muy importante una monitorización del paciente durante al menos seis meses tras el trasplante para detectar lo antes posible la reactivación, el problema es que muchos pacientes trasplantados desconocen tener una infección crónica. Por ello, se recomienda un test serológico a todo paciente de zonas endémicas que curse con inmunosupresión o esta se le vaya a inducir. En pacientes inmunodeprimidos con enfermedad de Chagas se recomienda tratamiento farmacológico y seguimiento mediante PCR.

En España, donde la población de inmigrantes latinoamericanos es alta, se realizan análisis serológicos de los donantes para detectar una posible infección crónica por *T. cruzi*. No obstante, como la reactivación de la infección en trasplantes de riñón se estima que es menor del 20% y que en los trasplantes de hígado es entre 20-35%, se procede al trasplante si el receptor acepta el riesgo (firma de consentimiento informado).

La Figura 12 muestra un resumen de los apartados explicados anteriormente.

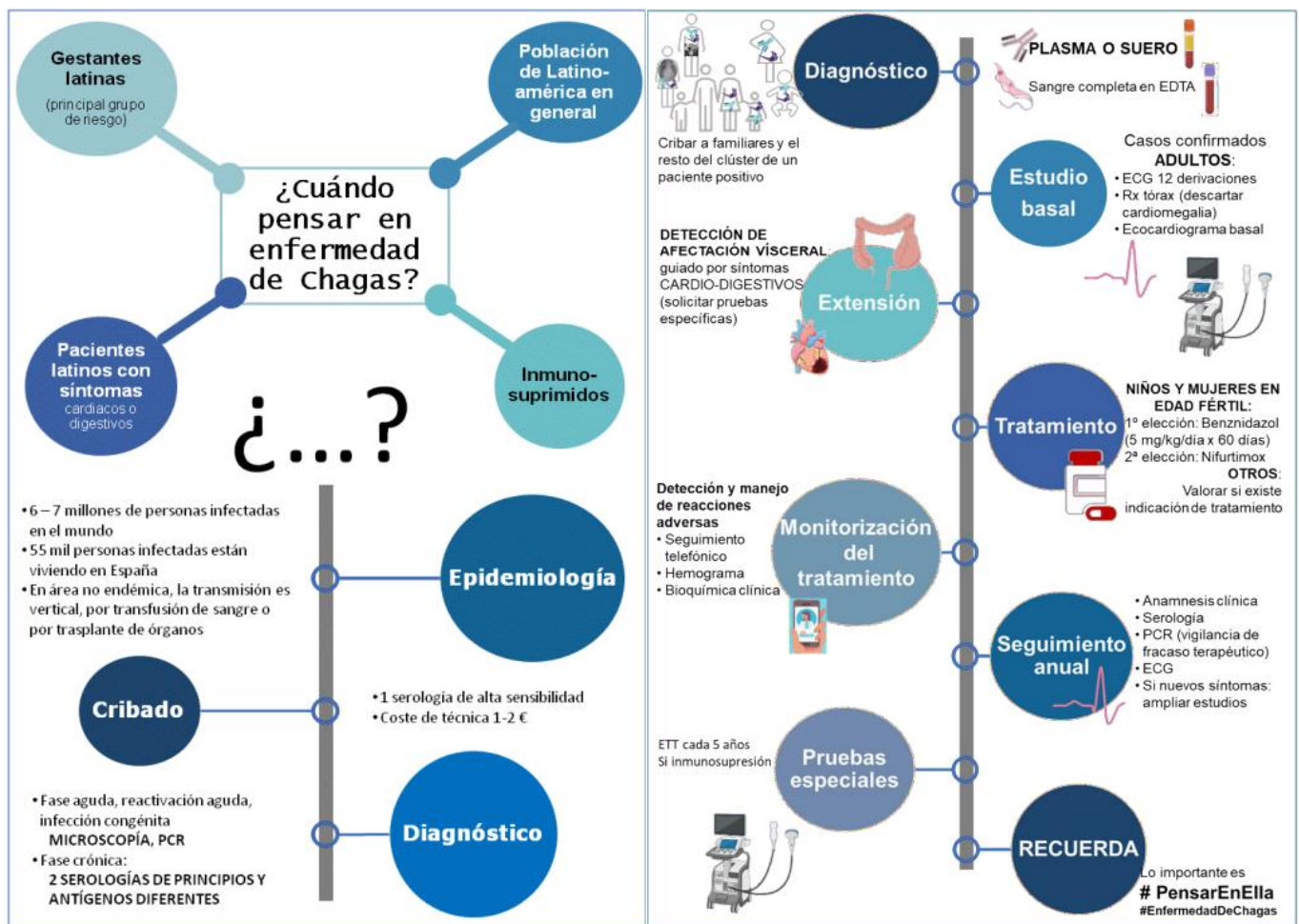


Figura 12: Procedimiento diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Figura de Sulleiro et al (2021).

8. Invasión de células fagocíticas y no fagocíticas

Los estudios iniciales sobre la infección de células por *T. cruzi* se realizaron utilizando macrófagos. Así, se observó que tanto los tripomastigotes como los epimastigotes son internalizados eficientemente por los macrófagos, y los parásitos quedan en el interior de vacuolas fagolisosomales. Sin embargo, sólo los tripomastigotes pueden escapar del fagolisosoma y multiplicarse en el citosol, mientras que los epimastigotes son destruidos en el interior de los mismos.

Los mecanismos por los que los tripomastigotes entran en los macrófagos durante mucho tiempo han sido motivo de controversia. Mientras que algunos autores publicaron que la entrada es bloqueada por la presencia de inhibidores de la polimerización de actina como es la citocalasina B, otros encontraron que no existe tal inhibición y concluían que

la invasión se debía a un proceso activo dirigido por el parásito. Luego, cuando se demostró la entrada independiente de citocalasina B de los tripomastigotes en células no-fagocíticas, el conflicto quedó resuelto, y se concluyó que, en macrófagos, ambos mecanismos (entrada activa y fagocitosis pasiva) pueden ocurrir simultáneamente, y así explicar las observaciones anteriores, aparentemente contradictorias.

8.1. Mecanismo de invasión de células

Fue inesperado encontrar que la invasión de células HeLa o MDCK (*Madin-Darby canine kidney*) por *T. cruzi* no es inhibida por la presencia de citocalasina D. Es más, estudios adicionales mostraron que la citocalasina D facilita significativamente la invasión por los tripomastigotes de fibroblastos NRK (*normal rat kidney*) y células MDCK polarizadas.

Estos resultados sugieren que el mecanismo de entrada de *T. cruzi* es independiente de la polimerización de actina y que la disgregación del citoesqueleto, de alguna forma, facilita el proceso. Estos resultados difieren sustancialmente de aquellos observados durante la invasión de la célula hospedadora de muchos patógenos bacterianos.

Estudios morfológicos indicaban que durante la entrada se forman vacuolas unidas a membrana alrededor de los tripomastigotes. La asunción inicial fue que estas vacuolas se originaban a partir de la membrana plasmática de la célula hospedadora. Sin embargo, la presencia de marcadores lisosomales en las vacuolas que rodean a los parásitos hizo pensar que el origen de estas vacuolas sería lisosomal.

En este sentido, se encuentra que cuando se cargan los lisosomas con sacarosa, lo que interfiere con la capacidad de fusión de los lisosomas, se reduce la invasión por *T. cruzi* de células NRK en más del 50%.

El descubrimiento de que los tripanosomas pueden atraer a los lisosomas de la célula hospedadora al sitio de la invasión implica que *T. cruzi* es capaz de disparar un mecanismo de transducción de señales en la célula hospedadora.

El mecanismo de agrupamiento y fusión de lisosomas en el sitio de invasión del parásito no es totalmente entendido, pero sí se han obtenido algunos indicios interesantes. El acceso de los orgánulos, tales como los lisosomas, a la membrana plasmática es normalmente impedido por una capa cortical de filamentos de actina polimerizados que forman un denso armazón justamente debajo de la membrana plasmática de todas las células. Los filamentos de actina son continuamente sintetizados y rotos para acomodar varias funciones dinámicas de la célula tales como la locomoción, la endocitosis y la secreción.

El proceso de penetración celular de *T. cruzi* presenta analogías grandes con la secreción regulada, dado que este último fenómeno también implica el reordenamiento del citoesqueleto cortical y el movimiento de los orgánulos hacia la periferia celular. Bajo condiciones fisiológicas, se sabe que la secreción es regulada al menos en parte por cambios en la concentración citosólica del mensajero secundario Ca^{2+} .

Estudios subsiguientes pusieron de manifiesto que como consecuencia del contacto del tripomastigote infectivo (pero no con los epimastigotes), las células NRK experimentan elevaciones rápidas y repetidas en los niveles intracelulares de calcio libre. Otros tipos de células también son capaces de responder de esta misma manera. Este aumento se debe a la secreción al medio extracelular de fosfolipasa A1 por parte de *T. cruzi* (Tc-PLA1), ya que media la activación de PKC de la célula huésped modificando su perfil lipídico, y modula la liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares, contribuyendo a la invasión del parásito (Fig. 13). Por otro lado, cuando se disminuyen los niveles de calcio intracelular en las células hospedadoras se inhibe significativamente la entrada de *T. cruzi*.

A este respecto, es tentativo especular que el tropismo observado *in vivo* por células musculares y nerviosas puede basarse en la capacidad que estas células tienen para la señalización por calcio.

Un resultado reciente indica que durante las primeras etapas de la interacción entre el tripomastigote y la célula hospedadora se observa un aumento en la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ también en el tripomastigote. Además, el tamponamiento del Ca^{2+} citosólico de los tripomastigotes con quelantes de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (BAPTA o Quin 2) produce una inhibición de la invasión celular.

Este calcio intraparasitario es importante no solo para la invasión, sino también para la supervivencia, virulencia y diferenciación de *T. cruzi*.

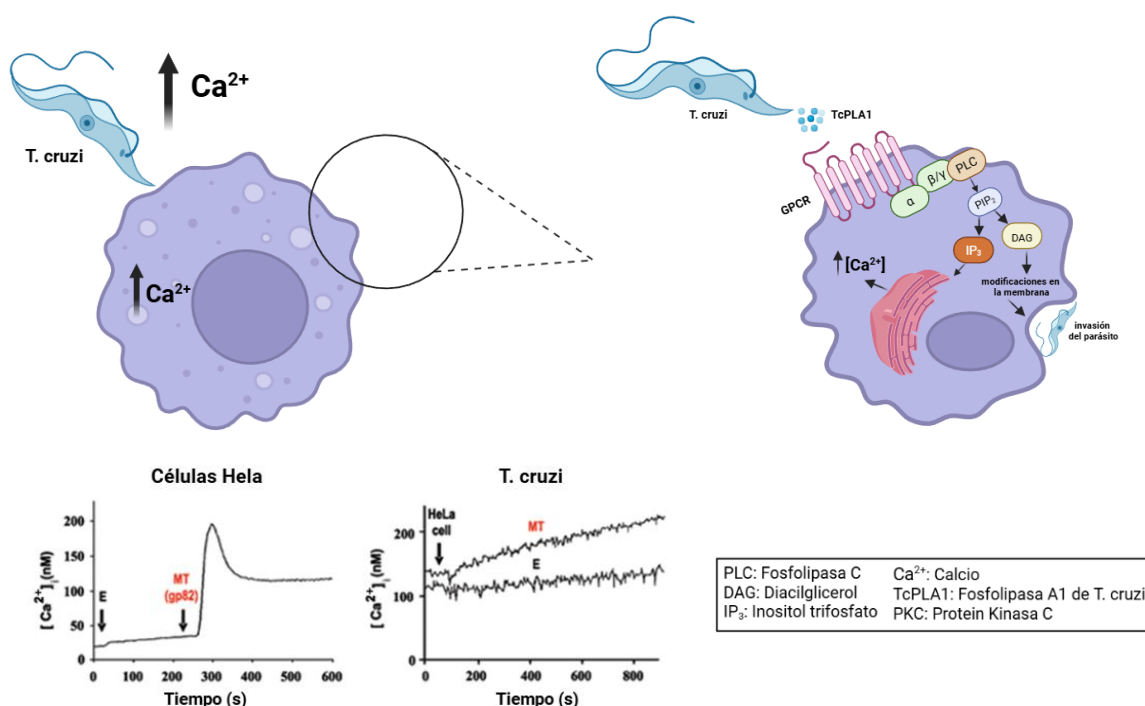


Figura 13: Cambios en la concentración de Ca^{2+} inducida por la interacción entre *T. cruzi* y la célula huésped. La movilización intracelular transitoria de Ca^{2+} desencadenada en células HeLa tras la adición, en el tiempo indicado (flecha), del extracto sonificado de tripomastigotes metacíclicos (MT) o gp82 nativa purificada y de extracto de epimastigote (E) no infeccioso. A la derecha se muestra la respuesta de Ca^{2+} inducida en MT, pero no en E, por el extracto de células HeLa sonificadas. Figura generada en BioRender a partir de los trabajos de Watanabe Costa et al. (2016) y Yoshida et al. (2006).

Por tanto, de acuerdo con lo indicado arriba, este mecanismo de señalización por calcio puede estar implicado en la atracción de lisosomas de la célula hospedadora que conducen a la invasión (Fig. 14). Un regulador clave de este proceso es SytVII (*synaptotagmin VII*), una proteína presente en la membrana lisosomal y que funciona como un sensor de calcio y es un mediador de la fusión regulada de lisosomas a la membrana plasmática. En línea con la relevancia de esta proteína está el hecho de que fibroblastos derivados de ratones deficientes en SytVII son menos susceptibles a ser infectados por *T. cruzi* (~50% menos que las células procedentes de ratones normales).

Las imágenes del proceso de invasión en fibroblastos revelan una acumulación gradual de lisosomas de la célula hospedadora en el sitio de entrada del parásito, seguido

de una fusión progresiva de estos lisosomas con la membrana plasmática según va progresando la invasión.

La similitud que existe entre la invasión de células por *T. cruzi* y la exocitosis regulada por Ca^{2+} planteó la posibilidad de que el parásito podría estar aprovechando una propiedad, previamente insospechada, de los lisosomas, es decir, la capacidad de movilizarse hacia la periferia celular y fusionarse con la membrana plasmática.

Ahora se ha puesto de manifiesto que la exocitosis de lisosomas es un mecanismo bastante habitual en diversos procesos celulares como, por ejemplo, los gránulos de secreción de células como plaquetas, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos, que contienen marcadores lisosomales.

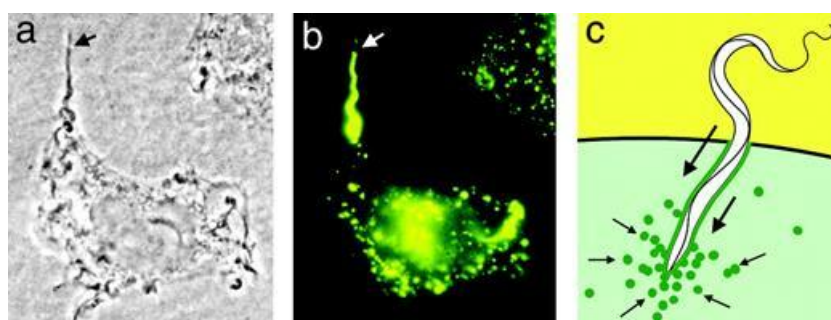


Figura 14: Mecanismo de invasión celular mediado por lisosomas de *T. cruzi*. (a) Imagen de contraste de fase de un tripomastigote en proceso de entrar en una célula HeLa. La flecha señala la parte extracelular del parásito. (b) Imagen de inmunofluorescencia de la misma célula que se muestra en el panel a, teñida con anticuerpos contra Lamp-1 humano. La flecha señala la parte extracelular del parásito, aún no rodeada por membranas que contienen Lamp-1. (c) Diagrama del proceso que da origen a la vacuola intracelular que contiene el tripomastigote. La línea verde representa las membranas lisosomales que se incorporan gradualmente a la vacuola, las flechas pequeñas indican la dirección del movimiento de los lisosomas y las flechas grandes indican la dirección del movimiento del parásito. Figura de Andrews (2002).

Recientemente, se ha puesto de manifiesto que la exocitosis lisosomal regulada por Ca^{2+} tiene un papel fisiológico en las células de mamífero: la reparación de daños en la membrana plasmática. Toda una serie de estudios indicaron que la reparación de lesiones en la membrana plasmática de las células animales implica el aporte regulado por Ca^{2+} de membrana intracelular a los sitios dañados. Así, el influjo de Ca^{2+} a través de los “rotos” de la membrana plasmática dispara un incremento de la exocitosis vesicular al sitio del daño, un proceso necesario para restañar la membrana.

Este es un ejemplo que ilustra el enorme potencial que el estudio de las interacciones hospedador-patógeno tiene para descubrir aspectos nuevos y sorprendentes de la fisiología de las células animales. Así, la investigación de una forma muy inusual de invasión de la célula hospedadora por un tripanosoma condujo al descubrimiento de la exocitosis lisosomal regulada por Ca^{2+} , un proceso ampliamente extendido, con un papel central en el mecanismo de reparación de la membrana plasmática. Por tanto, parece evidente que el parásito subvierte un proceso normal para su propio provecho: el contacto con el parásito dispara una respuesta de “reparación” de los lisosomas de la célula hospedadora, que son secuestrados para la formación de la vacuola intracelular. El grado de respuesta celular depende del número de parásitos que interactúan con la célula huésped, es decir, a mayor carga parasitaria, mayor es la activación o regulación de las proteínas relacionadas con la reparación de la membrana.

El papel de señalización de PI3K en la célula huésped como regulador de la invasión de *T. cruzi* se demostró cuando se observó que los fosfoinosítidos-3-fosfato (PI3P en concreto) se acumulan rápidamente en las células huéspedes en respuesta a los tripomastigotes infecciosos y se produce un enriquecimiento de Akt en las vacuolas de la membrana que albergaban a los parásitos recién internalizados (Fig. 15). Dado un modelo de invasión de *T. cruzi* basado en el reclutamiento temprano de lisosomas, se podría predecir que el PIP3 se colocalizaría con los marcadores de los lisosomas de la célula huésped. Sin embargo, el análisis de inmunofluorescencia de células fijadas reveló que el Akt asociado al parásito no se superponía con los lisosomas de la célula huésped en ningún momento del proceso de infección.

Asimismo, la señalización PI3K/AKT/mTOR participa en las respuestas inmunitarias relacionadas con los macrófagos para inducir la polarización de estos al tipo M2, inhibiendo así las respuestas inflamatorias y promoviendo la supervivencia y reproducción de los patógenos (Fig. 15). Los inhibidores de PI3K wortmannina y el derivado de la quercetina LY-294002 afectaron significativamente la invasión de *T. cruzi* en células no fagocíticas y fagocíticas al impedir la fusión de lisosomas. Esta disminución de la invasión puede deberse al deterioro de la fagocitosis en las células de mamíferos por la remodelación del citoesqueleto de actina.

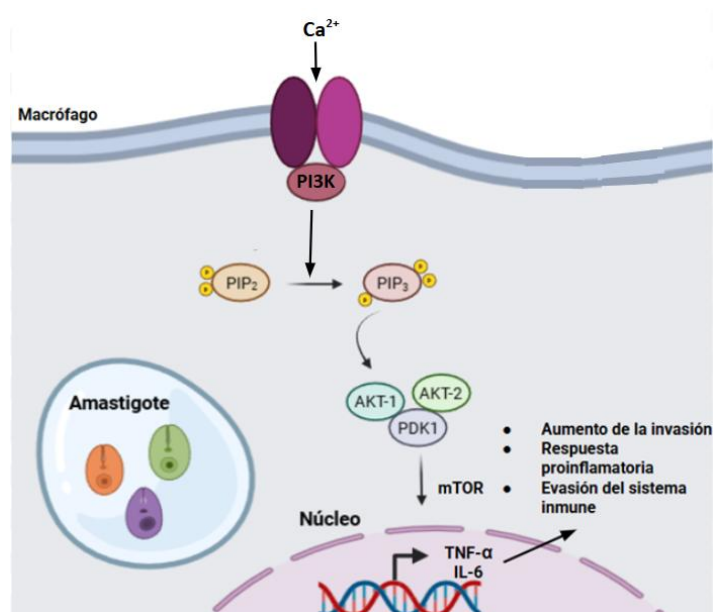


Figura 15: Señalización de PI3K/AKT/mTOR durante la infección con *T. cruzi*. Figura generada en BioRender a partir de los trabajos de Yan et al. (2025) y Xander et al. (2025).

La exocitosis de lisosomas ocurre en los lugares de la membrana donde se ha establecido la interacción con el parásito, liberándose esfingomielinasa ácida que va a generar ceramida como resultado de la rotura de esfingomielina, presente en la membrana. La formación de ceramida en la cara externa de la membrana induce entonces la endocitosis de la membrana alterada. Los parásitos aprovechan este proceso para ser internalizados (Fig. 13). El proceso requiere de la proteína de unión a Ca^{2+} sinaptotagmina VI y es probablemente facilitado por el movimiento de la kinesina sobre los microtúbulos, que requiere la intervención de Ca^{2+} -calmodulina; esto pone de manifiesto la importancia del Ca^{2+} en el proceso. Estudios proteómicos han demostrado que los tripomastigotes expresan y liberan una esfingomielinasa neutra que puede contribuir a la producción de la ceramida, aunque esta hipótesis aún no se ha explorado.

La observación de que el tratamiento de las células con drogas que despolimerizan la actina tenía un efecto aumentador de la eficiencia de entrada del parásito fue inicialmente interpretada como un factor que ayudaba a destruir el citoesqueleto cortical, lo que a su vez beneficiaba el proceso de fusión de los lisosomas a la membrana plasmática. Pero esta asunción se ha demostrado incorrecta al comprobarse que el tratamiento con citocalasina D impide el tráfico y fusión de lisosomas. Así, estos experimentos revelaron que la dinámica de polimerización/despolimerización de actina se requiere para la fusión de los lisosomas a la membrana plasmática y a las vacuolas parasitóforas.

Estos datos llevaron a investigar la existencia de otros mecanismos de entrada de *T. cruzi* en la célula. Así, se ha encontrado que *T. cruzi* utiliza otras vías de entrada. Una de ellas es la vía endocítica o de invaginación de la membrana plasmática, por procesos de endocitosis mediada por clatrina, caveolas, microdominios membranosos, macropinocitosis o fagocitosis (Fig. 16). Así, estudios del curso de la infección han puesto de manifiesto que aproximadamente el 50% de los tripanosomas que son internalizados se encuentran en vacuolas que son negativas para proteínas LAMP (*lysosome-associated membrane proteins*). La proteína dinamina, una GTPasa que está asociada a la PI3K, podría estar implicada en la formación y dinámica de la maduración de vacuolas.

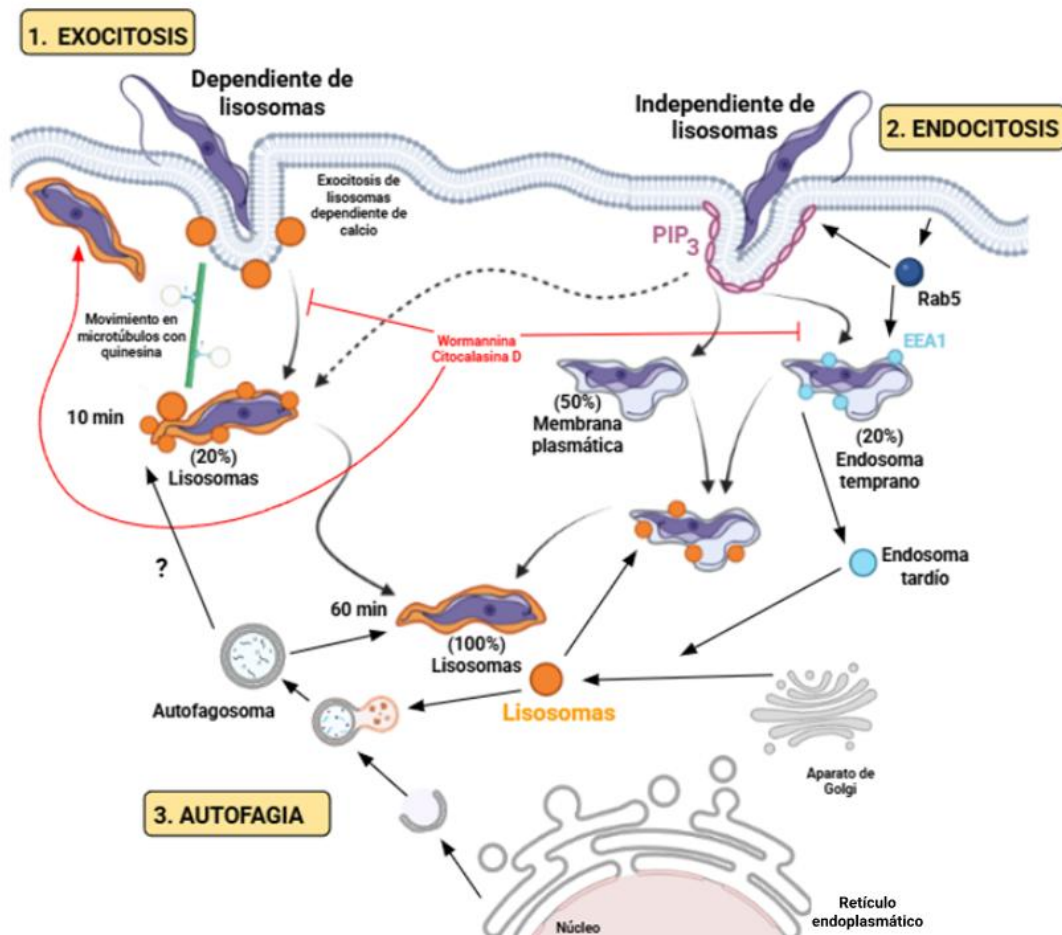


Figura 16: Vías de invasión de *T. cruzi*. EEA1 (early endosomal antigen-1) es un marcador de endosomas tempranos. Figura generada en BioRender a partir de los trabajos de Burleigh et al. (2005) y Burleigh y Sinai (2008).

Recientemente se han publicado algunas observaciones que indicarían una posible implicación del mecanismo de autofagia en el proceso de invasión por *T. cruzi* (Fig. 16). La autofagia es un proceso catabólico que opera en el citoplasma de las células eucarióticas y que tiene la finalidad de degradar orgánulos dañados o excedentes mediante

la formación de autofagosomas que se fusionan con los lisosomas. Experimentos con células CHO han mostrado que ~30% de las vacuolas que contienen parásitos se asocian a autofagosomas. De hecho, la activación inducida por falta de nutrientes de la vía autofágica aumenta la entrada del parásito en las células.

Para detectar autofagia, se utiliza como marcador LC3-II lipidado, al ser necesario para la biogénesis de los autofagosomas, y se detecta en la vacuola parasitófora durante el proceso de internalización. En consecuencia, la infección se reduce en ausencia de genes específicos de autofagia como Atg5 o Beclin1. Además, la inanición o el tratamiento con rapamicina indujo un aumento de LAMP-1 en las vesículas que contenían a *T. cruzi*, lo que indica que la asociación lisosomal con la vacuola y la consiguiente formación de autolisosomas eran necesarias para una mayor internalización.

Es importante señalar que, independientemente de la cepa del parásito, la fase de desarrollo, el repertorio de moléculas superficiales/secretadas expresadas y las cascadas de señalización activadas para preparar la célula huésped para la invasión, todos los mecanismos de internalización conducen a la biogénesis de la vacuola parasitófora. Además, a pesar del mecanismo de invasión, se ha demostrado que la adquisición de marcadores lisosomales por parte de la vacuola parasitófora durante el proceso de internalización es esencial para la retención intracelular del parásito y el establecimiento de una infección exitosa.

A modo de recapitulación, todos los mecanismos implicados en la invasión celular por *T. cruzi* aparecen representados en la Figura 17.

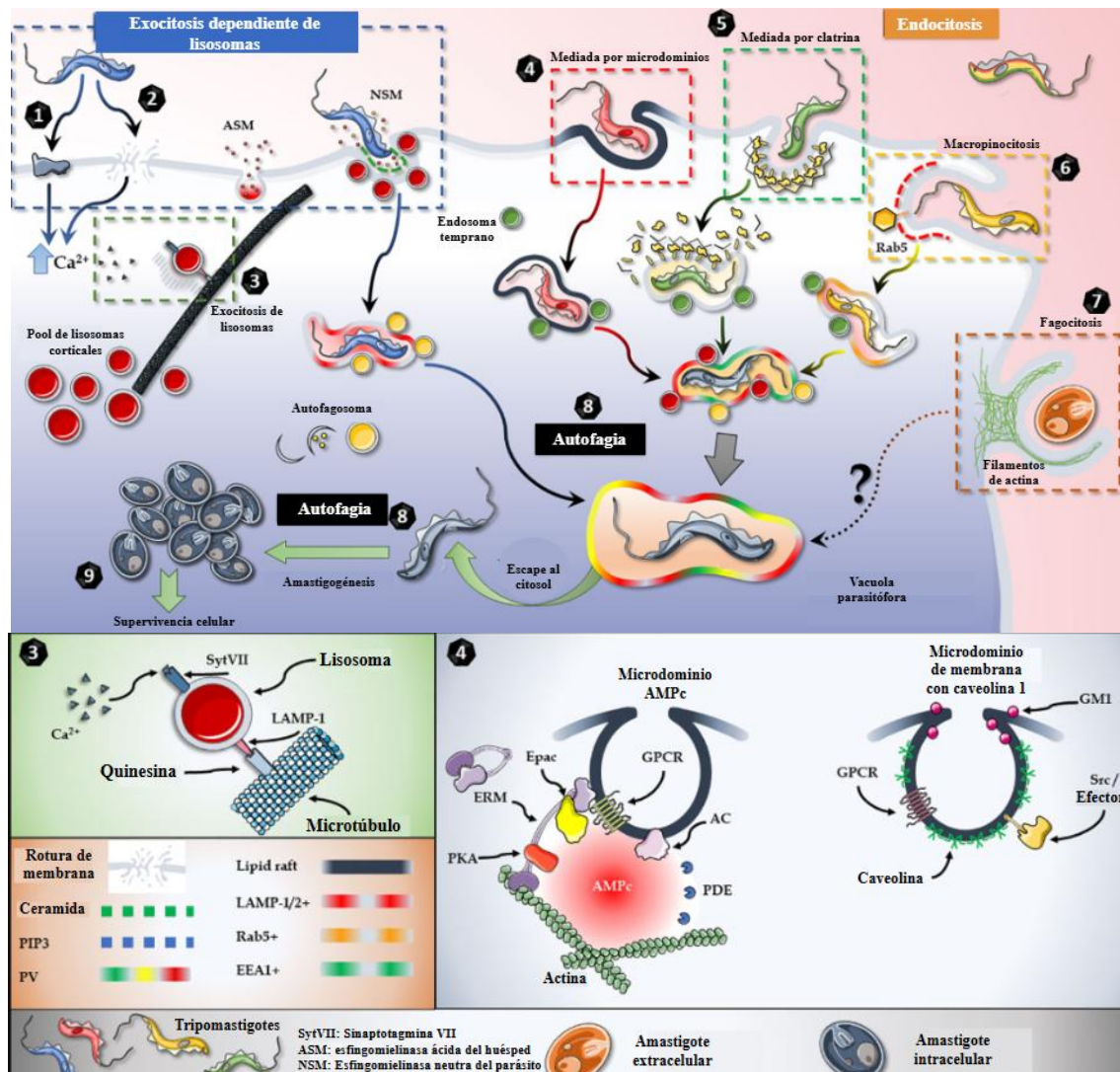


Figura 17: Mecanismos de invasión de *T. cruzi*. Figura traducida de Ferri (2021).

8.2. Moléculas de la superficie del parásito implicadas en la invasión.

El anclaje de *T. cruzi* a las células hospedadoras y la subsiguiente invasión son dos procesos activos que parecen estar sujetos a factores que controla el parásito más que a influencias de la célula hospedadora.

8.2.1. Antígenos de superficie de tripomastigotes.

La primera molécula implicada en la invasión fue la gp90, una glicoproteína de 90-kDa que se encuentra anclada a la membrana a través de su unión a una molécula de glicosilfosfatidilinositol (GPI). Un anticuerpo monoclonal frente a gp90 neutraliza las infecciones en ratones inoculados con tripomastigotes metacíclicos e inhibe parcialmente

la invasión de células cultivadas. Por tanto, estos experimentos sugieren un papel para esta proteína en la invasión por tripomastigotes metacíclicos.

Concretamente, tiene un efecto negativo sobre la invasión del parásito. Hay una correlación inversa entre los niveles de expresión de gp90 y la infectividad de los trypomastigotes metacíclicos, pues, estudios con anticuerpos monoclonales confirmaron que bajos niveles de expresión de gp90 se relacionan con cepas altamente invasivas, mientras que una elevada expresión de gp90 con cepas menos invasivas.

La gp82, una glicoproteína de superficie de 82-kDa, también se piensa que está implicada en el anclaje e invasión de *T. cruzi*. La invasión del parásito es inhibida con anticuerpos monoclonales frente a esta proteína gp82. Es considerado un factor de virulencia. La proteína identificada como receptor de gp82 en la célula huésped es LAMP-2, que es una proteína de membrana asociada a los lisosomas. Está presente en bajos niveles en la membrana plasmática de la célula diana, pero la unión entre gp82 y LAMP-2 desencadena la redistribución de los lisosomas hacia la periferia celular, aumentando la disponibilidad de LAMP-2 como receptor y promoviendo la internalización del parásito, tal y como se muestra en la figura 18.

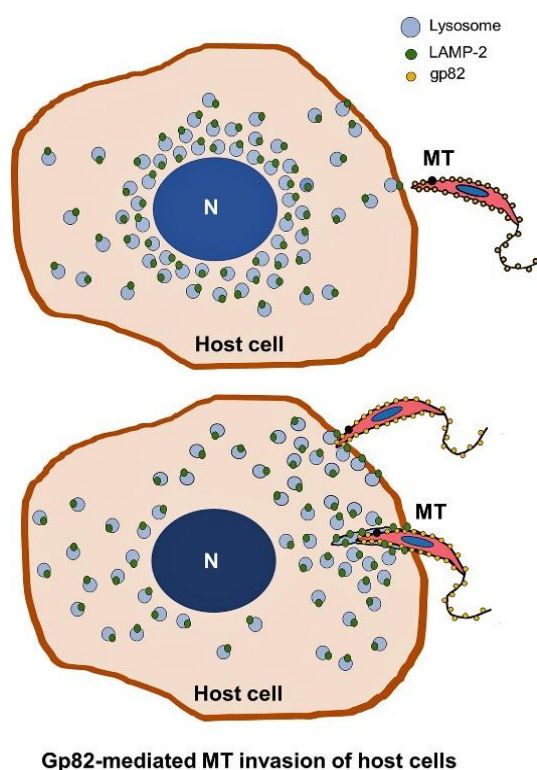


Figura 18. Modelo de invasión de la célula huésped por *T. cruzi*, mediado por la interacción de gp82 con la proteína LAMP2. Tomado de Rodrigues et al (2019).

Ahora se sabe que gp90 y gp82 son moléculas relacionadas que pertenecen a la familia gp85/sialidasa. Algunos miembros de la familia gp85 contienen la secuencia aminoacídica RGD, un motivo conocido de interacción con las integrinas. Además, los miembros de esta subfamilia presentan una secuencia bastante conservada en la región C-terminal, que se denomina dominio FLY (VTVXNVFLYNR). Utilizando un péptido con esta secuencia y mediante técnicas de cromatografía de afinidad se ha podido determinar su unión a citoqueratina-18 (CK-18, *cytokeratin-18*). El pretratamiento de células epiteliales con anticuerpos frente a CK-18 inhibe la invasión por *T. cruzi*.

Una proteína semejante a mucina de 35/50-kDa de la superficie de metacíclicos se ha identificado como el principal aceptor en metacíclicos de ácido siálico exógeno en una reacción que implica a la trans-sialidasa de *T. cruzi*. Esta proteína altamente glicosilada es rica en treonina, contiene muchos glicanos unidos por enlaces-O y está anclada a membrana a través de GPI. Consistente con un posible papel en invasión, anticuerpos monoclonales frente a esta proteína inhiben la invasión *in vitro* y neutralizan las infecciones de ratones inoculados con tripomastigotes metacíclicos.

También se ha implicado a estas mucinas, por su resistencia a la degradación por proteasas, como factor importante de protección de los tripomastigotes metacíclicos cuando infectan por la ruta oral. En esta vía de infección, la glicoproteína gp82 parece mediar la interacción del parásito con las células epiteliales del intestino, como paso previo a la invasión.

En la figura 19 se muestran los mecanismos de entrada y las moléculas implicadas en la invasión por *T. cruzi*.

8.2.2. Trans-sialidasas y papel de las moléculas aceptoras de ácido siálico en la invasión.

Las trans-sialidasas pertenecen a una gran familia multigénica que codifica un grupo heterogéneo de glicoproteínas enzimáticamente activas con un tamaño que va desde 60-250 kDa.

Esta enzima es expresada en niveles relativamente grandes sobre la superficie de los tripomastigotes, donde se encuentra anclada por GPI, y funciona en la transferencia de

ácido siálico unido por enlace α 2-3 que está presente en diferentes macromoléculas del hospedador hacia glicoproteínas semejantes a mucina de *T. cruzi*, localizadas sobre la superficie del parásito.

T. cruzi no puede sintetizar ácidos siálicos; estos azúcares son adquiridos a partir de donantes externos mediante la acción enzimática de la trans-sialidasa.

Estos resultados y las observaciones de que un aumento de ácido siálico asociado a la superficie del parásito se correlaciona con una infectividad aumentada indican que las moléculas aceptoras de ácido siálico desempeñan una función importante en el reconocimiento o invasión de las células hospedadoras por los parásitos.

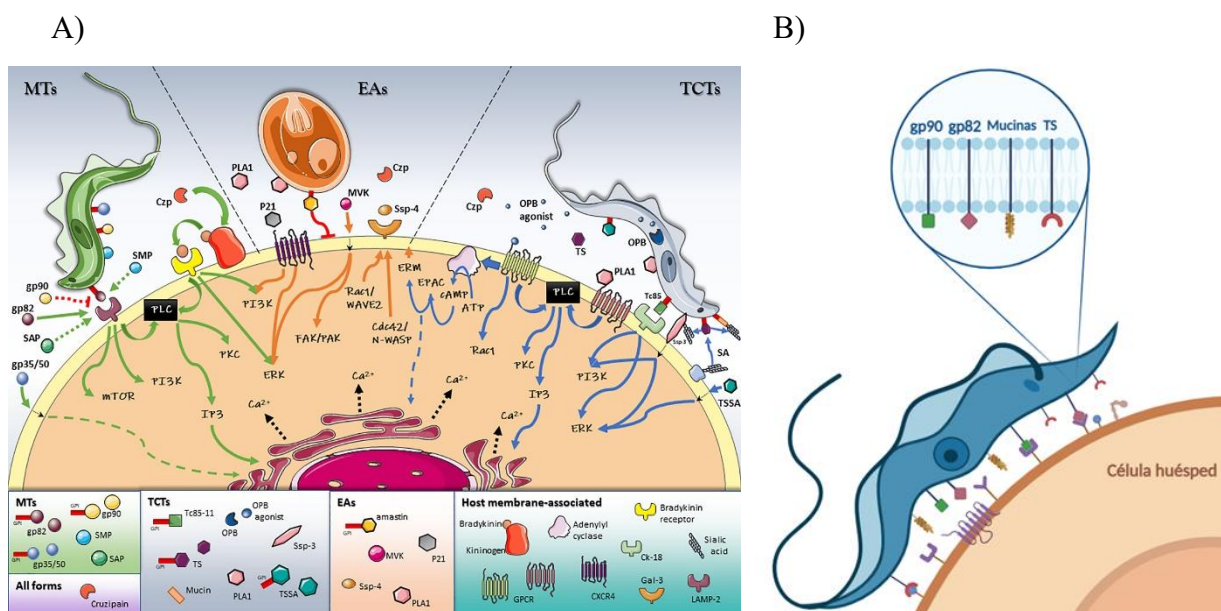


Figura 19. Esquema de las interacciones entre ligandos de *T. cruzi* y receptores de la célula hospedadora.

A) Representación esquemática de las interacciones entre *T. cruzi* y las proteínas de la célula huésped y vías de señalización que se activan durante el proceso de invasión. Abreviaturas: **MTs**, tripomastigote metacíclico; **EA**, amastigote extracelular; **TCT**, tripomastigote de cultivo tisular. Imagen tomada de Ferri y Edreira (2021). **B)** Detalle de la interacción de moléculas específicas incluyendo gp90, gp82, mucinas y trans-sialidasas (TS) con la superficie de la célula diana. Elaboración propia generada con BioRender.

8.3. Moléculas de superficie de la célula hospedadora.

El hecho de que *T. cruzi* pueda invadir muy diferentes tipos de células sugiere que bien emplea un(os) receptor(es) ubicuo(s) o que la heterogeneidad de las glicoproteínas de superficie del parásito comunica la habilidad para unirse a diferentes receptores específicos.

El hecho de que el tratamiento de las células hospedadoras con proteasas o con glicosidas impida el anclaje e invasión por *T. cruzi*, sugiere que se requieren glicoproteínas en estos procesos.

Recientemente se ha investigado el posible papel de las $\beta 1$ -integrinas como receptores de la célula hospedadora para el anclaje de *T. cruzi*. Los anticuerpos específicos para las $\beta 1$ -integrinas tienen un efecto inhibitorio sobre la invasión de los macrófagos por los tripomastigotes. Este anticuerpo también inhibió la unión de la fibronectina a la $\beta 1$ -integrina. Estos resultados sugieren que, al menos en macrófagos, los parásitos pueden unirse a $\beta 1$ -integrinas, bien directamente o bien a través de la unión a fibronectina.

Como las integrinas son una familia ubicua de proteínas integrales de membrana que unen la matriz extracelular al citoesqueleto cortical e implicadas en la transducción de señales, son buenos candidatos para mediar los cambios celulares que acompañan a la invasión por *T. cruzi*, tal como el reclutamiento de lisosomas indicado antes.

8.4. Escape de la vacuola parasitófora.

Para continuar su ciclo de vida, *T. cruzi* debe escapar de la vacuola membranosa que lo rodea después de la invasión y replicarse como amastigote en el citosol. La membrana de la vacuola parasitófora es gradualmente destruida dentro de la primera hora que sigue a la invasión.

Este proceso requiere de un ambiente ácido, dado que el aumento artificial del pH inhibe el escape.

Existen evidencias que implican a una proteína formadora de poros, TcTox, como participante en la rotura de la vacuola, dado que esta hemolisina es activa a pH bajo y tiene homología con el componente terminal del complemento C9, al igual que con la perforina de ratón, la proteína formadora de poros de los linfocitos T citotóxicos y las células NK.

TcTox forma poros en la vacuola parasitófora, lo que media la salida del parásito al citoplasma de la célula hospedadora. Pero si TcTox funciona como una molécula formadora de poros, ¿cómo consigue el parásito que la proteína no ataque a su membrana? Una posible respuesta parece estar en la trans-sialidasa de *T. cruzi*.

T. cruzi es incapaz de sintetizar ácido siálico, pero expresa una trans-sialidasa/neuraminidasa (TS/N). Esta enzima cataliza la transferencia reversible de grupos sialil desde glicoproteínas donadoras hasta aceptores que contienen residuos β -galactosil terminales (la actividad trans-sialidasa) o, dependiendo de la concentración de aceptor, la transferencia irreversible del componente sialil al agua, generando así ácido siálico libre (la actividad neuraminidasa).

Los tripomastigotes infectivos expresan altos niveles del enzima, lo que permite al parásito sialilar sus proteínas de superficie. La enzima está unida a la membrana del parásito por anclaje de GPI, y es liberada al pH de la vacuola parasitófora, presumiblemente a través de la acción de una fosfolipasa C.

La cara luminal de la membrana lisosomal está cubierta con glicoproteínas muy glicosiladas (tales como las LAMPs), que pueden desempeñar un papel en proteger a la membrana del ataque de las hidrolasas lisosomales. Así, las glicoproteínas de la membrana pueden servir como blancos para la TS/N de *T. cruzi*, y varios tipos de evidencias sugieren que la desialilación de estas moléculas puede facilitar la subsiguiente disrupción de la membrana por TcTox. Al mismo tiempo, la superficie del parásito aumentaría su grado de sialilación, adquiriendo concomitantemente un mayor grado de resistencia frente a su propia proteína formadora de poros (figura 20).

Escape de la vacuola parasitófora por parte de *T. cruzi*

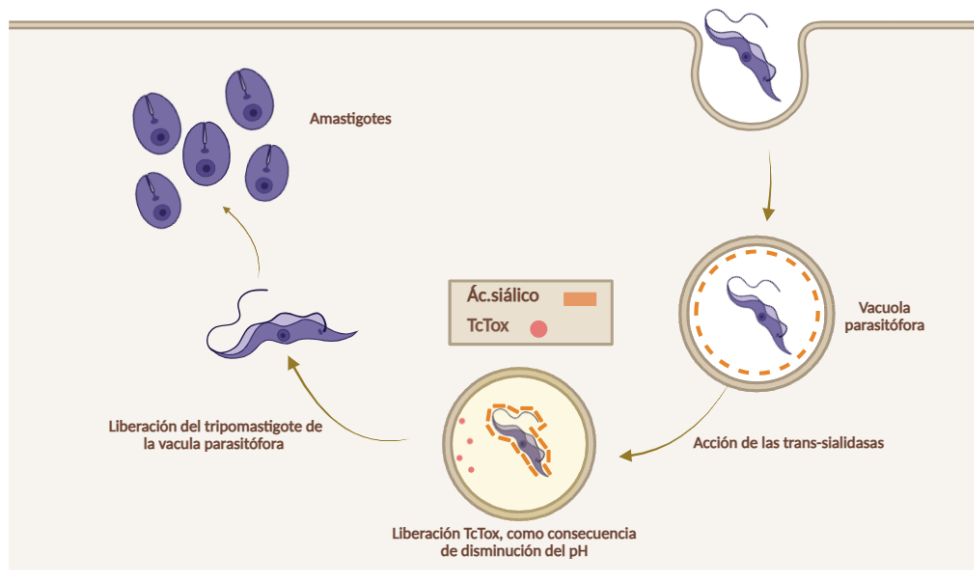


Figura 20. Mecanismo de escape de *T. cruzi* de la vacuola parasitófora. Elaboración propia con BioRender.

Referencias:

- **Abras, A., Ballart, C., Fernández-Arévalo, A., Pinazo, M. J., Gascón, J., Muñoz, C. and Gállego, M.** (2022). Worldwide Control and Management of Chagas Disease in a New Era of Globalization: a Close Look at Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 35:e0015221.
- **Andrews, N.W.** (2002) Lysosomes and the plasma membrane: trypanosomes reveal a secret relationship. *J. Cell Biol.* 158: 389-394.
- **Barrett, M. P., Burchmore, R. J. S., Stich, A., Lazzari, J. O., Frasch, A. C., Cazzulo, J. J. and Krishna, S.** (2003). The trypanosomiasis. *Lancet* 362: 1469-1480.
- **Bern, C.** (2015). Chagas' Disease. *N Engl J Med* 373: 456-466.
- **Burleigh, B.A. and Andrews, N.W.** (1995) The mechanisms of *Trypanosoma cruzi* invasion of mammalian cells. *Annu. Rev. Microbiol.* 49: 175-200.
- **Burleigh BA.** (2005) Host cell signaling and *Trypanosoma cruzi* invasion: do all roads lead to lysosomes? *Sci STKE.* 2005(293):pe36.
- **Burleigh BA, Sinai AP.** (2008) Molecular mechanisms of parasite invasion. Preface. 1st ed.: Springer New York, NY.
- **Caradonna, K.L., and Burleigh, B.A.** (2011). Mechanisms of host cell invasion by *Trypanosoma cruzi*. *Adv Parasitol* 76: 33-61.
- **Clark, E. H., Messenger, L. A., Whitman, J. D. and Bern, C.** (2024). Chagas disease in immunocompromised patients. *Clin. Microbiol. Rev.* 37:e0009923.
- **Docampo, R. and Moreno, S.N.J.** (1996) The role of Ca^{2+} in the process of cell invasion by intracellular parasites. *Parasitol. Today* 12: 61-65.
- **Docampo R, Moreno SN.** (2021) Calcium signaling in intracellular protist parasites. *Curr Opin Microbiol.* 64:33–40.
- **Dutra, W.O., Rocha, M.O.C. and Teixeira, M.M.** (2005) The clinical immunology of human Chagas disease. *Trends Parasitol.* 21: 581-587.
- **Fernández Plaza J, Guzmán J, Chamorro-Tojeiro S, Pérez-Molina JA.** (2025). Enfermedad de Chagas y coinfección por el VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* Feb;43(2):117–9.
- **Ferri G, Edreira MM.** (2021) All Roads Lead to Cytosol: *Trypanosoma cruzi* Multi-Strategic Approach to Invasion. *Front Cell Infect Microbiol.* 11:634793.
- **Gaspar, L., Moraes, C.B., Freitas-Junior, L.H., Ferrari, S., Costantino, L., Costi, M.P., Coron, R.P., Smith, T.K., Siqueira-Neto, J.L., McKerrow, J.H., et al.** (2015). Current and Future Chemotherapy for Chagas Disease. *Curr Med Chem* 22: 4293-4312.
- **Girones, N., Cuervo, H. and Fresno, M.** (2005) *Trypanosoma cruzi*-induced molecular mimicry and Chagas' disease. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 296: 89-123.
- **Lidani, K.C.F., Andrade, F.A., Bavia, L., Damasceno, F.S., Beltrame, M.H., Messias-Reason, I.J. and Sandri, T.L.** (2019). Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. *Front. Public Heal.* 7: 166.
- **Macaluso, G., Grippi, F., Di Bella, S., Blanda, V., Gucciardi, F., Torina, A., Guercio, A., & Cannella, V.** (2023). A Review on the Immunological Response against *Trypanosoma cruzi*. *Pathogens* (Basel, Switzerland), 12(2), 282.
- **Monje Rumi, M. M., Floridia Yapur, N. A. del R., Zago, M. P., Ragone, P. G., Pérez Brandán, J. M., Núñez, S., Barrientos, N., Tomasini, N., & Diosque, P.** (2020). Potential association of *Trypanosoma cruzi* DTUs TcV and TcVI with the digestive form of Chagas disease. *Infection, Genetics and Evolution*, 84, 104329.
- **Nielebock MAP, Moreira OC, Xavier SCdC, Miranda LdFC, Lima ACBd, Pereira TOdJS, et al.** (2020) Association between *Trypanosoma cruzi* DTU TcII and chronic Chagas disease clinical presentation and outcome in an urban cohort in Brazil. *PLoS ONE* 15(12): e0243008.
- **Pérez-Molina, J.A., and Molina, I.** (2018). Chagas disease. *Lancet* 391: 82-94.
- **Rassi, A., Jr., Rassi, A., and Marin-Neto, J.A.** (2010). Chagas disease. *Lancet* 375: 1388-1402.
- **Rodrigues JPF, Souza Onofre T, Barbosa BC, Ferreira ÉR, Bonfim-Melo A, Yoshida N.** Host cell protein LAMP-2 is the receptor for *Trypanosoma cruzi* surface molecule gp82 that mediates invasion. *Cell Microbiol.* 2019 May;21(5):e13003.
- **Stanaway, J. D., & Roth, G.** (2015). The burden of Chagas disease: estimates and challenges. *Global heart*, 10(3), 139–144.

- **Sulleiro E, Flores-Chavez M, Lozano N, Navarro M, Trigo E.** 2021. Enfermedad de Chagas. Documentos cortos Grupo de Estudio de Patología Importada (GEPI), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)
- **Tavares de Oliveira M, Fuzo CA, da Silva MC, Donadi EA, da Silva JS, Moreira HT, et al.** (2022) Correlation of TcII discrete typing units with severe chronic Chagas cardiomyopathy in patients from various Brazilian geographic regions. PLoS Negl Trop Dis 16(12): e0010713.
- **Umezawa, E.S., Stolf, A.M., Corbett, C.E. and Shikanai-Yasuda, M.A.** (2001) Chagas' disease. Lancet 357: 797-799.
- **Walker, D.M., Oghumu, S., Gupta, G., McGwire, B.S., Drew, M.E. and Satoskar, A.R.** (2014). Mechanisms of cellular invasion by intracellular parasites. Cell Mol Life Sci 71: 1245-1263.
- **Watanabe Costa R, da Silveira JF, Bahia D.** (2016) Interactions between *Trypanosoma cruzi* Secreted Proteins and Host Cell Signaling Pathways. Front Microbiol. 7:388.
- **Xander P, Gonçalves MO, Torrecilhas AC.** (2025) Extracellular vesicles released by *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* spp.: protozoan parasite–host interaction mechanism. Current Opinion in Physiology. 43:1–6.
- **Yan L, Li Y, Yang X, Li R, Zhu C, He X, et al.** (2025) PI3K/AKT signaling in parasites and parasite diseases: Role and therapeutic potential. Virulence. (1): 2532803.
- **Yoshida, N.** (2006) Molecular basis of mammalian cell invasion by *Trypanosoma cruzi*. An. Acad. Bras. Cienc. 78: 87-111.
- **Zingales, B.** (2018). *Trypanosoma cruzi* genetic diversity: Something new for something known about Chagas disease manifestations, serodiagnosis and drug sensitivity. Acta Tropica, 184, 38–52.
- **Zingales, B. and Bartholomeu, D. C.** (2022). *Trypanosoma cruzi* genetic diversity: impact on transmission cycles and Chagas disease. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 117:e210193.

En la red:

- https://www.who.int/health-topics/chagas-disease#tab=tab_1
Amplia información sobre el parásito y la enfermedad de Chagas. Organización Mundial de la Salud
- <https://seimc.org/wp-content/uploads/2025/05/gepi-dc-2021-Chagas.pdf>
Aspectos clínicos de la enfermedad de Chagas. Grupo de Estudio de Patología Importada (GEPI), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).