



La Enfermedad de Chagas en Venezuela

Prof: Fernando Merino
Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y
Odontología, Universidad del País Vasco, Lejona,
Vizcaya. España

"La muerte súbita es uno de los apanages del lugar; aquí se designa muerte de repente.

Así se extinguen muchos, sin preferencia de edad ni sexo, en las guías o caminos, en las majadas, conucos o labranzas durante peregrinaciones, labores o en el lecho; y no se crea que hablo así por prurito de imitar a Tucídides, el célebre autor de la Guerra del Peloponeso, es que semejanza de circunstancias trae forzosamente semejanza en las expresiones."

J.F. Torrealba

"Consideraciones sobre la enfermedad de Chagas en Zaraza. Gac. Med. Caracas, XLII, 23: 356-361, 1935

"Ciertamente que no nos explicamos cómo calamidad tan grande se hubiera ensañado sobre nuestros campos sin ser sorprendida antes, y más aún, sin ser sospechada." (Torrealba JF, 1935).

Introducción

Al estudiar, analizar y tratar de interpretar la historia del desarrollo del conocimiento de la Enfermedad de Chagas en Venezuela dos elementos surgen inmediatamente. Primero, que se debe tener presente la historia de la enfermedad y como esta se desarrollo en Brasil y posteriormente en Argentina (véase capítulo del descubrimiento de la enf. de chagas). Segundo, tres elementos son los determinantes de esta enfermedad: parásito o agente etiológico, el *Tripanosoma cruzi*; el mecanismo de transmisión o vector, un chinche *Rhodnius robustus* y *Panstrongylus geniculatus* y un reservorio enzoótico, diversidad de animales silvestres y domésticos pero a menudo asociado a armadillos (*Dasypus novemcinctus*) (Pifano F, 1969) o rabipelados (*Didelphis marsupialis*). Tercero, que la historia de la enfermedad y de sus eslabones en la cadena epidemiológica, en es cierta medida compleja, razón por la cual será analizada en períodos.



América precolombina. Parásito y vector

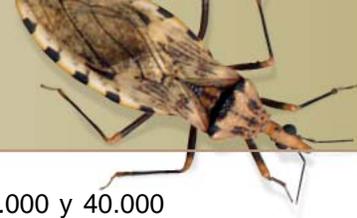
La posible existencia del chipo precolombino sugerida por la observación de insectos chupadores de sangre por Gumilla, va a encontrar su confirmación en los estudios de biología molecular mostrando el origen de los triatominos en el continente suramericano y como filogenéticamente *Rhodnius* y *Triatoma* se ramificaron hace unos 40 millones de años. En el caso de *Triatoma infestans* las verdaderas poblaciones selváticas se conocen solamente en la región de Cochabamba en Bolivia; en otras partes, esta especie es casi exclusivamente doméstica. Con el *R. prolixus* se observa un patrón similar. Esta especie deriva de poblaciones selváticas ancestrales en la palma en Los Llanos, en las actuales Venezuela y Colombia, pero, al igual que *T. infestans*, se diseminó en asociación con los seres humanos hacia otras áreas de estos países y en partes de América Central adquiriendo hábitos domésticos. (Dujardin et al., 1998b).

El vector *R. prolixus*, tiene así un origen en los llanos venezolanos donde igualmente se encontraban mamíferos reservorios; por tanto, surge la interrogante, ¿el parásito, existía igualmente en la Venezuela precolombina? Pero, esta pregunta al contrario del cono sur del Continente no tiene respuesta en tanto y cuanto no existe ningún estudio que lo evidencie o lo niegue. Sin embargo, es bien conocido que los tripanosomas son monofiléticos y aparecieron temprano en la evolución y alrededor de hace 680 millones de años (Fernández AP et al., 1993). Hace unos 100 millones de años *T. cruzi* y *T. brucei* se separaron de un ancestro común, y siguiendo a la separación de *Pangea* en *Laurasia* y *Gondwana* y posteriormente dando origen a África y Suramérica (Stevens, JR et al., 1999; 2001). Estos parásitos responsables de las tripanosomiasis africana y americana tienen así orígenes divergentes y fundamentalmente, patrones diversos de evolución. Al contrario de *T. brucei* con una historia evolutiva confinada a África; el *Trypanosoma cruzi* con el *Trypanosoma rangeli*, evolucionaron en Suramérica, sugiriéndose así su origen arcaico en el supercontinente meridional. En África, el *T. brucei* habría podido compartir el período largo de la evolución de los primates (~15 my), con la aparición eventual del género *homo* hace ~3 millones de años, y probablemente en contacto continuo con la mosca tsetse. Por el contrario, el contacto humano con *T. cruzi* no habría ocurrido antes de la migración humana en las Américas, que para Venezuela se data generalmente hace unos 12.000 - 15.000 años. Es decir, el *Trypanosoma cruzi* debió existir en la Venezuela precolombina, asociado a vector y reservorio y como una enzootia animal.

Los tripanosomas son ingeridos por el insecto hemíptero vector con la toma de comida, de sangre y experimentan generalmente 1 o más ciclos de desarrollo y de multiplicación en el tracto digestivo del invertebrado antes de que las formas infectivas se transmitan a un nuevo huésped vertebrado vía la saliva, a la contaminación con heces o a la ingestión del vector entero. En esto y otros aspectos, de la historia de vida de los 2 tripanosomas patógenos humanos son muy diferentes: el *T. brucei* es transmitido por las moscas tsetse (género *Glossina*) por la ruta salivar, mientras que *T. cruzi* se desarrolla en el intestino medio (*hindgut*) de los insectos triatominos y las formas contagiosas son excretadas en las heces e infectan así a un nuevo huésped por la contaminación de heridas o de membranas mucosas, la vía llamada ruta estercorácea, fecal (Hoare, 1972).

Los tripanosomas contagiosos a seres humanos son así muy diferentes uno de otro y deben claramente tener historias evolutivas separadas. Hoare (1972) considero el modo fecal del desarrollo ser el más primitivo y antiguo, ya corresponde a los parásitos trypanosomatídeos de insectos, e.g. *Crithidia*. Planteó que los tripanosomas ancestrales colonizaron los huéspedes vertebrados así como sus insectos huéspedes adoptaron hábitos micropredatorios. Los tripanosomas salivares secundarios cambiaron su modo de desarrollo de estercorácea a una ruta anterior al adaptarse a un nuevo vector, la mosca tsetse. Otros *Trypanosomas* con excepción de éstos transmitidos por la mosca tsetse toman una ruta salivar, notablemente éstos transmitidas por los sanguijuelas; El *T. rangeli* se puede transmitir por las rutas anterior y posterior en insectos triatominos.

Por consiguiente, el hombre estuvo expuesto a la tripanosomiasis africana durante su evolución. Pero, la tripanosomiasis americana evoluciono independientemente del hombre, quien



probablemente se vinculo o asocio al rango de huésped del *T. cruzi* hace entre 12.000 y 40.000 años aproximadamente cuando el hombre llevo al continente americano (Guhl F et al., 2000).

Los estudios de biología molecular han igualmente permitido reconocer la existencia de dos grupos en el *T. cruzi* y designados como *T. cruzi* I y *T. cruzi* II (Anónimo, 1999 los que difieren en su epidemiología, patogenia, respuesta al tratamiento, bioquímica, inmunogenicidad o manifestaciones cardiacas o megasíndromes de esófago o colon. En Venezuela existe un predominio del grupo *T. cruzi* I tanto en vectores como en pacientes (Añez et al., 2004; Feliciangeli et al., 2004). Se estima posible que ellos infectaran mamíferos primitivos y por la tanto su evolución pudiera estar, al menos en parte, correlacionada con la evolución de los mamíferos en ese continente. Se estima, además, que la historia evolutiva de los dos grupos de *T. cruzi* pudiera correlacionarse con la evolución de sus huéspedes (Briones MRS et al., 1999).

El *Trypanosoma cruzi* en la América precolombina

El *Trypanosoma cruzi* esta claramente asociado a las poblaciones suramericanas desde las primeros grupos que habitaron el continente (Rothhammer F et al., 1985). Así, la existencia del parásito en poblaciones arcaicas suramericanas esta bien documentado en momias disecadas espontánea y naturalmente procedentes de Chile y Perú meridional con una antigüedad de hasta 9000 años (7500 a.C.), cultura chinchorro, y mediante la demostración de ADN de kinetoplasto (Aufderheide AC et al., 1999; Ferreira LF et al., 2000; Guhl F et al., 1997, 1999). Ello ha sido, por tanto, sugestivo de que el ciclo selvático (animales infectados) estaba bien establecido para el momento de los primeros asentamientos humanos en esas áreas geográficas (Aufderheide AC et al., 2004). Estas observaciones, aunadas al conocimiento actual de las poblaciones Amerindias de Venezuela y sus migraciones (Strauss RK, 1992), sugiere que muy posiblemente al igual que la tuberculosis -evidenciada en restos arqueológicos de Venezuela y su ADN en momias de Perú (Salo W et al., 1994)-, el *Trypanosoma cruzi* existió en la Venezuela Amerindia.

Si el parásito existió en la época precolombina, surge la pregunta ¿dónde se encontraba? Se asume, generalmente, que la presencia, dispersión y el aislamiento de parásitos esta limitado por la dispersión de sus huéspedes, o sea los reservorios naturales tal como rabilado, y armadillo.

Originalmente, antes de la llegada del hombre al Continente, la tripanosomiasis americana era una zoonosis que implicaba el parásito, los triatominos y mamíferos selváticos en focos naturales. Los primeros seres humanos, que habiendo entrando por el Estrecho de Behring en el continente se extendieron hacia el sur y al este de Norteamérica, que como pequeños grupos nómadas cazadores- recolectores, alcanzaron el extremo norte de Suramérica hace alrededor de 12 a 10 mil años. El tiempo transcurrido desde ese momento ha sido bastante para la adaptación de varias enfermedades parásitas a sus nuevos huéspedes. El desarrollo cultural, tal como la agricultura y un patrón de establecimiento permanente o semipermanente, crearon un ambiente ideal para la extensión de enfermedades infecciosas, tal como tuberculosis y sífilis. La adaptación cultural humana a ambientes húmedos y cálidos, permitió la expansión de la enfermedad de Chagas. Posteriormente y como resultado del contacto humano con el vector en áreas rurales y de cambios en los biotopos naturales, la enfermedad se expandió a los sitios peridomésticos y domésticos.

El patrón primitivo de transmisión del *Trypanosoma cruzi* estuvo restringido a ciclos específicos en ambientes tropicales de bosque, donde el parásito fue diseminado inicialmente por la vía de las secreciones anales y orina de la glándula del oposum, rabilado, y más adelante por los insectos triatominos que se alimentaban de mamíferos pequeños en amplias áreas del continente suramericano. Posterior a su llegada, los humanos pudieron haberse infectado solo como una adición a la gama ya extensa de huéspedes del *T. cruzi* y que incluye a otros primates. La enfermedad de Chagas humana es así un ente de ocurrencia puramente accidental. Posteriormente, en la medida que los seres humanos entraron en contacto con los focos naturales de la infección y causaron diversos grados de transformaciones ecológicas, los insectos triatominos



infectados fueron forzados ocupar sus moradas. Comenzó así un proceso de adaptación y de domiciliación a los hábitats humanos por medio de los cuales los vectores tenían acceso directamente a abundante alimento así como la protección contra cambios climáticos y depredadores. (Guhl F et al., 2000).

Ejemplo lo constituye el *Triatoma infestans* el que se encuentran casi exclusivamente en los ambientes domésticos y peridomésticos, y cuya presencia en el hábitat selvático (en montones de rocas en una asociación con cobayos) se ha confirmado solamente en los valles andinos de Cochabamba y Sucre en Bolivia. Una reconstrucción histórica y los análisis genéticos, han sugerido que el centro de Bolivia puede haber ser el sitio del origen y dispersión de *T. infestans* a lo largo de Suramérica y que la diseminación comprendería primero un proceso de domiciliación así como los seres humanos entraron en el nuevo mundo hace aproximadamente 12.000 años y posteriormente una diseminación pasiva relacionada con los humanos a lo largo de Suramérica (Bargues MD et al., 2006; Panzera et al., 2004). Se ha sugerido que la diseminación a lo largo de las extensas regiones de Bolivia, de Perú meridional, de Chile, del Brasil, de Paraguay, de Uruguay, y de la Argentina (Schofield, 1988; Carcavallo et al., 1999) ocurrió en dos etapas (Panzera et al., 2004). Inicialmente, las tribus pre-Incaicas e Incaicas pudieron haber facilitado una primera dispersión pasiva a través de las regiones andinas, asociadas estas a los asentamientos iniciales y a la domesticación de los roedores salvajes para el alimento humano; y luego por establecimientos más permanentes (Guhl et al., 2000). La expansión principal ocurrió lo más probablemente en tiempos post-colombinos, después del siglo XVII, pues los colonizadores emigraron al interior del continente, crearon asentamientos y establecieron actividades agrícolas para su subsistencia (Schofield CJ, 1988, 2000). Esta diseminación continuó casi hasta el presente (Panzera et al., 2004).

En tanto que los *T. infestans* no vuelan largas distancias su dispersión no fue un mecanismo activo, y por consiguiente, su expansión geográfica un fenómeno pasivo, iniciado lo más probablemente por bien aves de un mayor rango de vuelo y por las migraciones humanas dentro del área andina durante la época del imperio Inca. Cabe igualmente mencionar que en el proceso de la migración, el genoma de los *T. infestans* disminuyó cerca del 40% de su tamaño inicial (Dujardin JP et al., 1998).

La enfermedad de Chagas en la Venezuela precolombina

Históricamente, la enfermedad de Chagas deriva del conocimiento primero de un chinche, un posible vector, a lo cual siguió el descubrimiento de un parásito, y este se asocio a una posible enfermedad, por Carlos Chagas.

La historia de la tripanosomiasis americana puede, por consiguiente, abordarse tanto en el a partir de la entidad nosológica, de la enfermedad en sí misma, como de la base de la descripción de la existencia del parásito (*Kinetoplastida, Trypanosomatidae*), o del vector (Hemiptera, *Reduviidae, Triatominae*) y del reservorio natural (8 especies de mamíferos); o sea, de los eslabones de la cadena epidemiológica.

La posible existencia de la enfermedad de Chagas en la población Amerindia venezolana precolombina no se deriva de la lectura de los cronistas de Indias. Pero, clínicamente y siguiendo el enfoque de Torrealba sobre los *apanages* en Zaraza, pudiera sugerirse o compararse esta estremecedora visión, con la descrita en la Relación Geográfica del Tocuyo de 1576: “Yten en cuanto al quinto capítulo se declara que de presente hay pocos Indios, muchos menos de los que había a su principio de causa de las muchas enfermedades que comúnmente entre ellos tienen ... Por ser ellos como son, tan para poco, se mueren con facilidad así varones como hembras.” (Arellano Moreno, 1964, p. 148). Clínicamente, la forma cardíaca de la enfermedad de Chagas “se caracteriza por cansancio fácil, palpitaciones, hipotensión arterial, apagamiento de los ruidos cardíacos, bradicardia y arritmia.”. Quizás, la historia de la enfermedad de Chagas estuviera en



relación a “son, tan para poco”, o la “holgandería” (ocioso, inútil) y muerte “con facilidad” (¿muerte súbita?) del Amerindio venezolano.

La descripción de la historia de la tripanosomiasis americana en Venezuela tradicionalmente comienza con la reseña del Padre Gumilla en el siglo XVIII sobre la presencia de insectos hematófagos, sugestivo del chipo, en la cuenca del Orinoco:

"Insectos pardos, de una hechura muy rara, del tamaño de tábanos medianos, que se llaman Pitos, los cuales tienen un pico rabioso y suave: mientras beben la sangre, lo hacen con tal tiento y dulzura que no se dan a sentir; pero al retirarse llenos, dejan un dolor y comezón intolerables; estos insectos abundan en todas las tierras calientes y en especial en las cafas recién fabricadas es grave fu perfeccion, por mas de un año". (Gumilla J, v. II, p. 223).

Pero, el ciclo epidemiológico del *T. cruzi* implica, además del vector de transmisión, a una amplia variedad de animales salvajes, peridomésticos y domésticos, los reservorio naturales. El vector de transmisión, tanto el *Rhodnius prolixus* Stål 1859, como el *Panstrongylus geniculatus* Latreille 1811, fueron descritos en el siglo XIX; pero, la existencia de tales observaciones no será conocida sino ya en el siglo XX (Lent H, Wygodzinsky P, 1979). El reservorio natural, tanto el armadillo, el perezoso, -*perico ligero* y *encubertado* mencionados por Fernández de Oviedo-, el oso hormiguero, la marmosa, el oposum o rabipelado, fueron reconocidos por los primeros conquistadores al ser animales propios de la América. Todo ello indica que para el momento del descubrimiento o Encuentro habían en Venezuela vector y reservorio.

Dispersión del vector, *R. prolixus*, en Venezuela

De acuerdo con lo anteriormente expuesto los tres elementos de la cadena epidemiológica, parásito, vector y reservorio son autóctonos de Suramérica; más aún, el transmisor de la enfermedad de Chagas en la parte norte del Continente tuvo su origen más específicamente en la región de Los Llanos, actualmente área geográfica parte de Colombia y Venezuela. Razón por la cual parásito, vector y reservorio cohabitaron en la Venezuela precolombina; existió la tripanosomiasis americana como una enzootia en la Región Los Llanos. La dispersión o el aislamiento de los parásitos estando por tanto, limitado a la dispersión de sus huéspedes mamíferos y de los insectos vectores.

Los Llanos son extensas superficies de relieve casi plano, ubicadas al centro del país, cuyas alturas oscilan entre los 500 y 200 metros sobre el nivel del mar aunque no se trata de una planicie uniforme, puesto que dentro de ella se presentan algunos accidentes fisiográficos, como mesas, galeras, ondulaciones, médanos, bancos y esteros. Se extiende sobre una longitud de 1.300 kilómetros, desde las bocas del Orinoco, por el este, hasta la Cordillera Andina, por el oeste; desde las estribaciones de la Cordillera de la Costa hasta el Orinoco y abarcan una extensión de aproximadamente del 25% de la superficie total del país. En esta región se encuentran los palmares, sabanas de suelos inundables donde domina la Palma Llanera, *Copernicia tectorum*, que se distribuyen en grandes áreas de los Llanos, en el estado Guárico y en algunas regiones de los estados Bolívar, Anzoátegui, Sucre y Apure. Los suelos son pesados, arcillosos, y se mantienen inundados durante la época lluviosa. (<http://www.gobiernoenlinea.ve/venezuela/>).

En Venezuela, probablemente al igual que el anteriormente descrito primitivo patrón epidemiológico del *Trypanosoma cruzi*, su transmisión estuvo restringida a ciclos selváticos específicos donde el parásito, *T. cruzi*, el circulaba en biotopos naturales y fue diseminado inicialmente por los reservorios, (p. ej., oposums) y más adelante por la vía de insectos triatomíneos que se alimentaban en mamíferos pequeños; sin que los seres humanos intervinieran en este ciclo natural. Con la llegada de los pobladores y posterior asentamiento como tribus nómadas



recolectores cazadores, estos pudieran haberse infectado hace unos 8-10.000 años. La transmisión se realizó en ecotopos artificiales de origen antrópico (la vivienda y los anexos peridomésticos); pero, como una simple adición al ya existente rango de huéspedes del *Trypanosoma cruzi* y el cual incluye otros primates. La enfermedad de Chagas habría sido o sería un evento meramente accidental (Guhl F et al., 2000; Strauss RK, 1992).

El insecto transmisor puede diseminarse desde ecótopos naturales hacia viviendas y anexos, o bien hacia regiones más alejadas. ¿En Venezuela, originalmente cómo se diseminó el vector infectado? Los insectos triatominos tienen dos mecanismos de dispersión: activo o pasivo (Schofield CJ, 1994). La respuesta más sencilla sería que originalmente o inicialmente habría sido de forma activa por la capacidad de vuelo del vector, volando. El vuelo es uno de los mecanismos principales implicados en movimientos a larga distancia en los insectos, y así, en su capacidad de la colonización. La dispersión por el vuelo realizado por los adultos con alas se ha asociado a un pobre estado nutricional, alimenticio, de los vectores en respuesta a la destrucción del hábitat, aumento de la densidad demográfica del insecto, muerte del huésped así como restricción en el acceso a las fuentes de la sangre. La búsqueda de hábitats nuevos, alimento y mates, compañeros son algunos de los fenómenos que les instigan para volar. El vuelo pudiera ser un factor importante no solamente para la colonización de casas nuevas por los insectos domésticos que vienen de las viviendas próximas, pero también para la llegada de insectos selváticos a las casas humanas para alimentarse y establecerse eventualmente. Esto último pasa a ser de gran importancia cuando se eliminan las colonias de especies domésticas de las casas o cuando se desarrollan nuevas áreas urbanas en áreas salvajes.

La dispersión activa a lo largo de Los Llanos y/o del País ¿sería posible sólo con el rango de vuelo de *Rhodnius*? No. Ya que, los triatominos no vuelan largas distancias el factor pasivo, humano debe haber sido de gran importancia en su diseminación. Las diversas migraciones de penetración de los grupos Amerindios Caribe, Arawak e Independientes pudiera haber contribuido a una pasiva dispersión del *Rhodnius prolixus* por los seres humanos. Ejemplo de cómo pudo ser efectuado fue ofrecido por Torrealba cuando señaló como los triatominos podían ser “trasladados inadvertidamente de la vivienda rural a la vivienda urbana”: tercios de papelón o de casabe, ambos usando como envolturas hojas de palma (Torrealba JF, 1953 pp. 191, 192).

Cabe, por consiguiente, plantearse que a la llegada del Conquistador la enfermedad de Chagas estuvo limitada a una región, Los Llanos, y a ciclos primitivos; la infección del hombre, meramente accidental, debió ser muy limitada dado el carácter nómada de las tribus cazadoras/recolectoras que habitaron esas regiones de Los Llanos aún después de la conquista. Ha debido, por tanto, afectar poco a la población Amerindia aborigen en tanto y cuanto el hombre no intervino en el ciclo natural de la enzootia. No así, en aquellas zonas geográficas donde pudieron coexistir los elementos de la cadena epidemiológica y ocupadas por una población Amerindia agrícola. Parafraseando a Félix Pifano, en ellas, el *Rhodnius prolixus* silvestre llegó al domicilio y se adaptó las viviendas cuando el hombre empezó a utilizar la vegetación infestada con dichos insectos en la construcción de los ranchos, las hojas de las palmeras. Cabe mencionar a Nicolás Federmann quien escribió en 1530 que Acarigua era un grupo de muchas aldeas situadas cerca una a otra en el borde de los llanos, donde “nos recibieron bien; nos dieron oro, caza, y todas clase de provisiones”. Lo cual nos describe el hábitat del hombre Amerindio en los Llanos, en la Sabana.

Esta situación se mantuvo hasta después del Encuentro cuando con la colonización el ibero y el Amerindio desarrollaron los asentamientos, impulsó la actividad agrícola y ganadera y causó transformaciones del medio ambiente. Entro a partir de ese momento el hombre venezolano en contacto con los focos naturales de infección. Se dio comienzo así al proceso de adaptación y domiciliación del transmisor al hábitat humano; el *Rhodnius* sp. tenía así acceso a mayores fuentes alimentarias y protección frente a depredadores. Sin, embargo, durante la colonia no hubo mayor expansión de esta enzootia y esta probablemente estuvo limitada a los mismos Llanos y pie de monte andino. Su dispersión será posterior y consecuencia de tanto primero de la Guerra de la Independencia y posteriormente de las Guerras Federales donde miles de seres humanos se desplazaban a lo largo y ancho del País a pie y a caballo. Cabe mencionar que como medio de dispersión pasiva del vector, además de alimentos u otros enseres, se ha señalado como los insectos Triatominos (de la especie doméstica) se han encontrado entre el material de la silla de



montar de jinetes del medio rural en América latina y que por lo tanto es concebible que esta era igualmente una forma temprana del transporte pasivo humano del *R. prolixus* (Schofield C, Dujardin JP, 1999). José Francisco Torrealba en 1935 nos describe de manera magistral como se dispersaban y llegaban los *Rhodnius prolixus* a las casas de los campesinos:

“En la población de Zaraza, en las casas del centro, pueden encontrarse rhodnius prolixus, ya en viviendas, ya algunos que se han acercado acechando la región; otros traídos en las envolturas o agajes de cazabe, del queso, del papelón, etc. En las gentes del campo hemos encontrado, en plena calle del poblado, individuos con larvas tripanosomíferas, en sombreros de cogollo y en la ropa; también lo hemos visto introducir a casas del centro del poblado, bodegas, tiendas, en manufacturas del campo, de juncos (Ciperáceas-Cyperus articulatus, Scirpus nudosos), junco acomodado en sudaderos para enjalmas y sillas. Así, oculto en estos objetos, lo he hallado tripanosomífero en sitios insospechables. Hecho interesante al dictar medidas higiénicas. El mismo inconveniente pueden presentar las escobas de millo, los sacos de algodón en rama y maíz en mazorcas, y otros productos de los ranchos. Las lavanderas y aplanchadoras que habitan ranchos o cabañas, pueden, al traer los paquetes y petacas de ropa, traer larvas y ninfas de rhodnius. Así me explico la encontrada del reduvídéo—en algunas casas muy bien tenidas y dentro piezas de tela metálica—. Los tripanosomas pueden llegar a las casas del centro, en gatos y perros de las cabañas, llenos de piojos y pulgas; en el servicio encontrado en esas cabañas, nodrizas, sirvientes, ayas, aguadores. En armadillos traídos para lujo y para alimentos (en pulgas y garrapatas); en sarigüellas (con pulgas, garrapatas y piojos), que recorren de noche casi toda la población.” (Torrealba JF, 1935a).

Schofield y Dujardin han sugerido que la domesticación del *Rhodnius* fue un acontecimiento particular en Venezuela algún tiempo después de la colonización y asentamiento de los europeos en el siglo XVI, originándose a partir de una forma ancestral de *Rhodnius* o *Rhodnius* tipo *robustus* (*R. robustus-like*) en las coronas de las palmas. Su dispersión subsiguiente como entidad doméstica entonces habría sido determinada, sobre todo, por el transporte pasivo en asociación con los seres humanos. Señalan como ejemplo de ello, su presencia en el valle de Magdalena de Colombia la que pudo haber sido originalmente debida a las expediciones colonizando Venezuela. En esta dispersión, comentan, una ruta temprana posible pudo haber sido la expedición conducida por Ambrosio Alfinger en la región noroccidental de la provincia de Coro (ahora Falcón) y que alcanzó Bucaramanga, Colombia, en 1532 (Schofield C, Dujardin JP, 1999).

Vemos así que en la actualidad el concepto es que la dispersión del vector de la enfermedad de Chagas esta dada por el transporte pasivo facilitado por el hombre y por la construcción de nuevas viviendas en las que el vector tiene fácil anidamiento, techos de palma; en esta condición el ciclo de vida del vector es más corto, por la mayor disponibilidad de alimento (Benitez JJ, 2003). Cabe señalar, igualmente, que el *Rhodnius prolixus*, al igual en Venezuela y en Colombia, es el vector mas importante de la enfermedad de Chagas en Centroamérica; pero en esta última región, Centroamérica, donde es exclusivamente doméstico, su presencia es atribuida a que fue accidentalmente transportado desde Venezuela, vía Francia, antes de 1915. Un accidente de laboratorio con las cepas del insecto originalmente procedente de Venezuela y criadas en Francia (Zeledón R, 1976; Dujardin et al., 1998).

En los llanos del oriente venezolano, Barinas, Apure, 1.- Se considera aceptado que las especies epidemiológicamente vinculadas a la enfermedad de Chagas son las que se han adaptado al ambiente humano; 2.- *R. prolixus* es una especie autóctona derivada de poblaciones de especies de palmas en los llanos de Colombia y Venezuela, *Copernicia tectorum*, la emblemática palma llanera; y que, similar a *T. infestans*, este vector se ha dispersado en asociación con los humanos a otras áreas de estos países y hacia regiones de América Central (Schofield CJ, 2000). 3.- Las sabanas, anegadas estacionalmente, fueron ocupadas entre los años 920 B.C. al A.D. 500 por una población que practicaba la caza, la pesca y el cultivo del maíz. Alrededor del A.D. 500 se introdujo en esta área el cultivo de la yuca (*manioc*) y los trabajos artificiales de tierra artificial, los túmulos (*Mound*). Ambos probablemente obtenidos de la gente Arauquinoide quienes habitaban en las riberas del



Orinoco. (Zucchi A, 1973). Como antes mencionado, Nikolaus Federmann escribió en 1530 que “Hacarigua” era un grupo de muchas aldeas situadas cerca una a otra en el borde de los llanos, lo cual nos describe el hábitat del hombre Amerindio en la Sabana.

En la Venezuela precolombina es entonces posible que el Amerindio hizo sus asentamientos en los llanos y pie de monte andino y en un hábitat donde existía la tripanosomiasis en forma natural, o sea, como enzootia y donde coexistieron *Trypanosoma cruzi*, el *Rhodnius prolixus*, -el que quizás desarrollo un hábitat doméstico o peridoméstico en los lugares de asentamientos poblacionales-, el *Rhodnius robustus* silvestre en las palmeras, y los reservorios como el *Didelphys marsupiales*, rabipelado, entre otros. Su posterior diseminación a la montaña andina y a lo largo de los llanos haya sido lenta y por el hombre precolombino en primer lugar y con la colonización posteriormente. La mayor y más rápida propagación del vector ocurriría en asociación los fenómenos sociopolíticos del siglo XIX, la Guerra de la Independencia y las Guerras Federales.

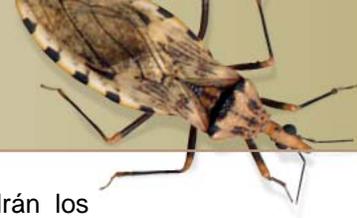
Este planteamiento encontraría apoyo en la historia de la zona limítrofe entre Barinas y los Andes descrita por Raymond W. Crist, profesor de geografía en la Universidad de Florida y quien vivió entre 1928 y 1931 en esa zona. Crist nos describe los cambios por él observados en Barinas en dos tiempos distintos, 1932 y 1956 (pp. 191-192; 199-200), en términos de los movimientos poblaciones y en relación a su impacto en la salud pública. Nos dice como los habitantes pre-Colombinos del área practicaban una agricultura primitiva de parcelas, suplida por la caza y la pesca. Los ciervos, los tapires, los cerdos salvajes, y los chigüire abundaban en las verdes llanuras y en los bosques de galería a lo largo de los ríos, en los cuales los pescados y las tortugas se capturaban en grandes cantidades:

Aunque el área fue un tanto descuidada durante la era colonial, desde 1610 los dueños de las tierras en las montañas encontraron ventajoso llevar a los trabajadores indios de su *encomienda* a los llanos, donde las tierras eran más fértiles. Aquí se cultivo el tabaco, el algodón, el cacao, el añil, y el maíz. En 1606 una Real Cédula prohibió el cultivo de tabaco que crecía en toda Venezuela excepto en la alejada la provincia de Barinas, 400 kilómetros de la costa. Esta medida fue pensada a fin de parar el comercio de contrabando en tabaco y dio un ímpetu a su cultivo que continuó aun seis años más tarde después de que esta cédula afuera eliminada.

Barinas prosperó bajo régimen colonial, a partir de cerca de 1750 hasta la guerra de la independencia, a comienzos del siglo XIX. Era un mercado para el ganado y los caballos criados en los grandes llanos. El arroz, el azúcar, el maíz, los plátanos, la yuca, y los vegetales eran cultivados para el uso local, y el tabaco, añil, y cacao para la exportación. Según el censo de 1787, había mitad de millón y medio de cabezas de ganados y cientos de miles de caballos y mulas en el territorio que ahora es el estado de Barinas. Éste fue el período de máximo desarrollo, cuando era generalmente dicho que en toda la extensión de los llanos no había gente pobre.

Entonces llegaron las guerras de la independencia, seguidas durante la última mitad del siglo XIX por una serie de revoluciones desastrosas y de guerras civiles fratricidas, en el curso de las cuales las poblaciones humanas y animales disminuyeron grandemente en número. Esta inestable situación condujo a muchas familias a emigrar de la zona de la frontera de los llanos-Andes a los estados en la Cordillera de los Andes, las que aumentaron considerablemente la población. El estado de Zamora, ahora Barinas, se ha recuperado solamente en los últimos años. Tenía 62.696 habitantes en 1891, sólo 55.055 según el censo de 1920, pero 80.503 en 1950. (Citado en Marco-Aurelio Vila: Aspectos geográficos del Estado Portuguesa (Caracas, 1954) p.7. *Naciones Unidas. Demográfico Yearbook 1952*, Nueva York, 1952, p. 160).

Después de las guerras de Independencia los anteriores esclavos, los pobre y los sin tierras, no tenían ni las técnicas ni la experiencia para asumir el control y para operar los arruinadas haciendas. Huyeron a las aldeas y a las ciudades, en donde tuvieron que ganarse la vida a duras penas, de un sustento precario y donde estaban bastante seguros de las bandas revolucionarias que invadían y que continuaron devastando el



país por casi un siglo. Posteriormente y para la mitad del siglo XX vendrán los caminos, el progreso, la expansión de las haciendas, la ganadería.

Los movimientos de la población entre las montañas y el pie de monte y los llanos no son raros en la zona fronteriza de los llanos y los Andes. En la última mitad del siglo XIX -de hecho, hasta hace- una generación había un *mountain ward movement*, debido principalmente al malestar o inestabilidad político. Otra razón era la prevalencia o frecuencia de enfermedades, particularmente de la malaria y de una forma virulenta de fiebre conocida como *la económica* porque mataba a sus víctimas de forma tan rápida que no daba tiempo a llamar un doctor. La gente que podría hacerlo dejaba el bajo y plano caliente territorio y huía a las montañas relativamente libres de enfermedad.

La enfermedad de Chagas en la Venezuela contemporánea

Como anteriormente señalado la primera indicación sugestiva de la existencia de la enfermedad de Chagas en la parte norte del continente suramericano en general y en Venezuela en particular, es la referencia hecha por el Padre Joseph Gumilla, quien fuera misionero en el área del Orinoco, los Llanos del Meta y Casanare y posteriormente Superior de los Jesuitas en dicha provincia, en su bien conocida obra "*El Orinoco Ilustrado*", escrito en 1741.

El área o región de la posible existencia del vector es indeterminada, en tanto y cuanto no da detalles si fue en los llanos del Meta, del Casanare o la Amazonia venezolana; solo describe al comienzo del capítulo correspondiente: "*Lo mifino es dexar el golfo, y entrar por Orinoco, ò por cualquiera otro Rio de tierra caliente, que entrar en una fiera batalla de varias claffes, ò especies de mofquitos, que todos tiran à chupar la fangre, y algunos mucho mas.*" y aun cuando se suele describir esta como la cuenca del Orinoco.

La primera descripción del vector de la enfermedad de Chagas en Venezuela: Charles Stål

Aparte de la observación del Padre Gumilla, se puede considerar igualmente como la primera indicación sobre la enfermedad de Chagas en Venezuela a aquella de Charles Stål, de Estocolmo, cuando en 1859 efectúa la descripción original del *Rhodnius prolixus*, hecha esta sobre un ejemplar hembra proveniente de La Guaira, Venezuela, (Stål C, 1859):

Rhodnius Stål.

1. R. prolixus Stål: Sordide flavo testaceus, antennis (apicem versus exceptis), vittis capitis lateralibus, una ante, duabusque pone oculos angustioribus, máculas lobi antici vittisque sex lobi postici thoracis, lateribus scutelli, corio (venis exceptis) maculisque marginalibus abdominis dorsalibus nigro-fuscis. ♀. Long. 21, Lat. 5 Millim.

Patria: La Guayra.

En forma similar, los triatominos habían sido definidos en 1773 por C. DeGeer quien describió el primer chinche triatomino al cual se le asignó el nombre de *Cimex rubrofasciatus*, (DeGeer, C. 1773), actualmente *Triatoma rubrofasciatus*, igualmente presente en el país.



La primera descripción del *Trypanosoma* spp, en Venezuela: Rafael Rangel

Es bien conocido que es en 1905 cuando se hace la primera observación y descripción de un hemoprotozoario flagelado en Venezuela y es aquella de Rafael Rangel sobre el *Trypanosoma* que inicialmente consideró como *T. evansi* y la “surra” como la enfermedad. El *T. evansi* fue el primer tripanosoma patógeno diagnosticado en animales domésticos -camellos y equinos del distrito del Punjab, India-, por el inglés Griffiths Evans en 1880, quien le dio su nombre y responsable por la “surra”. La infección por *T. evansi* en Venezuela, en particular en los Llanos, se le denominó como “derrengadera equina” o “peste boba”. Rafael Rangel en 1905 señaló la presencia de un parásito en la sangre de caballos afectados por una enfermedad conocida como “mal de caderas” o derrengadera, enfermedad esta conocida en Venezuela desde principios del siglo XIX y responsable de grandes pérdidas económicas en los llanos venezolanos. Rangel observa unos hemoparásitos flagelados en la sangre de caballos enfermos, relacionándolos inicialmente con el tripanosoma de Evans, pero posteriormente en su publicación en la Gaceta Médica de Caracas “*El tripanosoma de la derrengadera de los équidos en Venezuela*”, 1905, los considera como *T. equinum* (Vogues) y responsables del “mal de caderas” (Rangel R, 1905). Posteriormente a este tripanosoma se le denominó por F. Mesnil en Francia, 1910, como *Trypanosoma venezuelense*, una nueva variedad del *Trypanosoma evansi* y en base a frotis enviados a este (Mesnil F, 1910):

IV. – *Trypanosomiase du Venezuela.*

Le docteur Gonzalves Rincones, à la suite de notre cours de l'hiver 1908-1909, à l'Institut Pasteur, a attiré notre attention sur une Trypanosomiase des Equidés du Venezuela, décrite en 1905 par Rafael RANGEL (1).

Au point de vue clinique, RANGEL distingue une anémie pernicieuse progressive (peste boba), avec œdèmes (hermosura) et une forme parétique ou paraplégique (desrengadera).

Les figures de l'auteur indiquaient un centrosome très net chez le Tryp.. Tout en insistant sur cette disposition, RANGEL concluait néanmoins, provisoirement, à assimiler l'épizootie vénézuélienne au Mal de Caderas, en raison des symptômes paraplégiques.

*Grâce à l'aimable intervention du docteur Rincones, quelques lames de sang parasité ont été mises à ma disposition et j'ai pu reconnaître l'exactitude de la description et des figures de l'auteur et me convaincre que le Tryp. du Venezuela est morphologiquement différent du *T. equinum*, agent du Cadera... Il rappelle le *T. evansi*; on observe une assez grande variété de formes, surtout au point de vue des dimensions (les dimensions moyennes sont 18 à 23 μ , sur l p. 7; μ y a des individus de 30 μ), mais pas plus que chez des *T. evansi* authentiques, comme j'ai encore pu m'en assurer ces temps derniers, en examinant le Tryp. de la rive droite du Sénégal (voir ci-dessus) et le Tryp. d'origine indienne. Je propose d'appeler venesuelense le Tryp. américain, en réservant la question de savoir si cet adjectif désignera une nouvelle espèce ou une simple variété. (Mesnil, F, 1910).*

Actualmente se considera como sinónimo de *T. evansi* (Hoare, 1972).

Rafael Rangel, en su trabajo planteó la posibilidad de la existencia de la tripanosomiasis en la población del país, expresada en un párrafo: “¿Cuántos cuadros mórbidos en el medio rural no se deberán a parásitos de esta misma familia?” “Esta visión clara acerca de la epidemiología de las tripanosomiasis, le ameritó el apodo de “precursor” de la enfermedad de Chagas en Venezuela.” (Suárez C de, 2004).



La primera descripción del *Rhodnius prolixus* como vector del *T. cruzi* en Venezuela: Brumpt y González Lugo

La observación de *Rhodnius*, de Venezuela, de Charles Stål en 1859 cobra importancia en 1913, año en el cual ve la luz la segunda edición del afamado texto “*Précis de Parasitologie*” del parasitólogo francés Emil Brumpt. En esta edición Brumpt refirió respecto del *Rhodnius prolixus*: “Esta especie, común en ciertas partes de Venezuela, Colombia y Guayana, se conoce en Venezuela como ‘chipo’ o ‘chinche de monte’; el olor particular del animal adulto es poco pronunciado. El cultivo es fácil; partiendo de cuatro huevos remitidos por el Dr. González-Lugo, he podido obtener ninfas; estos animales se llenan rápidamente de sangre y succionan distintos animales así como al Hombre. Experimentalmente, este animal puede permitir el ciclo evolutivo, del *Trypanosoma Cruzi*, sus deyecciones son infecciosas, contienen rápidamente *Trypanosomas* metacíclicos (Brumpt y González-Lugo)¹.”

« Ceste espèce, commune on certains points du Venezuela, de la Colombie et de la Guyane, est connue au Venezuela sous le nom de Chipo et de Chinche de monte, l'odeur particulière de l'animal adulte est peu prononcée. L'élevage en est facile; en partant de quatre œufs remis par le Dr Gonzalez-Lugo, j'ai pu obtenir des nymphes; ces animaux se gorgent vite de sang et sucent divers animaux ainsi que l'Homme. Expérimentalement, cet animal peut permettre l'évolution du Trypanosoma Cruzi, ses déjections sont infectieuses elles renferment rapidement des Trypanosomes métacycliques (Brumpt et Gonzalez-Lugo)¹. » (Brumpt E, 1913).

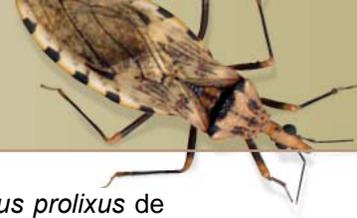
Lo cual constituye la primera descripción del chinche hematófago, el chipo, *Rhodnius prolixus*, como vector de transmisión del *Trypanosoma cruzi*. Posteriormente, en 1915, Brumpt y González Lugo publican un artículo titulado “*Présentation d'un Réduvide du Venezuela, le Rhodnius prolixus, chez lequel évolue Trypanosoma Cruzi*” (Brumpt E, González Lugo V, 1915), lo que constituye el primer artículo científico sobre la enfermedad de Chagas en Venezuela. Brumpt había recibido por correo en 1913 algunos huevos de esta especie capturados en los alrededores de Valencia y enviados por el doctor González-Guinou de Caracas, lo cual le permitió a Brumpt comenzar una colonia de este insecto en su laboratorio en París como bien señala: «*Le Docteur González-Guinou de Caracas a bien voulu nous envoyer à deux reprises différentes des Rhodnius (i) capturés aux environs de la ville de Valence (Venezuela) dans des habitations d'agriculteurs*». Dos ninfas del segundo envío presentaban en sus deyecciones tripanosomas y critidia.

De los estudios efectuados y descritos en esta publicación, Brumpt y González Lugo establecen inequívocamente y por vez primera, que: “*Un hecho bien demostrado es que los Rhodnius prolixus de Venezuela son los huéspedes intermediarios que permiten fácilmente el desarrollo de Trypanosoma cruzi*.” Más aún, plantean que:

Si los Rhodnius prolixus conservan su poder infeccioso indefinidamente como los Conorhinus megistus y no sólo durante algunos meses (como los Cimex lectularius y C. rotundatus), podremos afirmar que estos insectos son aún más temibles...

...; los Rhodnius en el estado de larva y ninfa defecan inmediatamente después de haber retirado su rostro, rostre, el individuo picado tendrá entonces muchas más posibilidades de ser contaminado por las deyecciones y, entonces, de contraer la enfermedad ya sea por la penetración de los tripanosomas a través de las mucosas o bien inoculándose él mismo las deyecciones patógenas al rascarse el lugar picado y manchado.

O sea, Brumpt entre 1913 y 1915, no sólo identifica el *Rhodnius prolixus* como vector del *Trypanosoma cruzi* en Venezuela, y la presencia del parásito en los chipos, sino que igualmente plantea por vez primera que la enfermedad ha de estar presente en Venezuela y cómo puede



ocurrir la transmisión del parásito al hombre por el vector, en este caso del *Rhodnius prolixus* de Venezuela. Esto último contrario a lo pensado por Carlos Chagas “a infecção produzida pela picada do inseto”.

Las primeras publicaciones sobre la enfermedad de Chagas en Venezuela: Jesús Rafael Rísquez, Rafael Pino Pou

En 1911, aparece la primera publicación en el país sobre la tripanosomiasis americana por Jesús Rafael Rísquez, y la cual consistió en una descripción de la enfermedad y su agente descubiertos en el Brasil y plantea que “En Venezuela es muy posible que exista esta nueva entidad morbosa” y a la cual se refiere como *opilação* (Rísquez JR, 1911). En 1917 Rafael Pino Pou presenta ante la Sociedad Médica de Caracas, una comunicación sobre la enfermedad de Chagas y su probable existencia en Venezuela. Posteriormente, en “*Nota alrededor de la enfermedad de Chagas*” publicada por la Gaceta Médica de Caracas en 1919, Pino Pou señala como el 17 de diciembre de 1917, “presenté a la Sociedad Médica de Caracas, una comunicación así titulada: «Sobre la enfermedad de Chagas y su probable existencia en Venezuela», y:

Esta comunicación fué presentada con las preparaciones microscópicas que veis ahora aquí, y una muestra del Chonorinus Megistus auténtico del Brasil y el Rhodnius Prolixus de Venezuela, estudiado ya en Europa por Brumpt y González Lugo.

Aquel estudio era de divulgación y alerta, pues como lo dije entonces, era más que probable que existiera en Venezuela la tal tripanosomosis, demostrado como estaba que él Rhodnius Prolixus existía en Venezuela y que era capaz de transmitir la enfermedad en cuestión....” (Pino Pou R, 1919).

Pero, continua Pino Pou, “...tanto el trabajo como la proposición mía, parecieron tan fuera de toda lógica y cordura, tan extraños y advenedizos, que dieron origen a una oposición sistemática que los echaron por tierra como se puede apreciar”; o “su exposición fue recibida con sorna y sarcasmo (Suárez C de, 2004) y “sus razonamientos, criticados de ilógicos y locos,..” (Pons A, 1939).

El reconocimiento de la enfermedad de Chagas en Venezuela: Enrique Tejera Guevara

Será sino en 1919 cuando la tripanosomiasis americana es reconocida en Venezuela por Enrique Tejera. Tejera señala la existencia de *Rhodnius prolixus* infectado por *Trypanosoma cruzi* y su posible importancia como transmisor, confirmando así su existencia y papel de vector en Venezuela de acuerdo con las descripciones previas de Stål y de Brumpt. Más aún, avanza, igualmente a Brumpt, la idea de que la enfermedad de Chagas debía estar muy extendida en el país (Tejera E, 1919a, 1919b).

Enrique Tejera Guevara, quien para 1919 ejercía en “*The Caribbean Petroleum Co.*” en Mene Grande y estudiaba la leishmaniasis, relata como a mediados de 1918 le llevaron del Estado Trujillo limítrofe con Zulia “un insecto que allí acusaban de producir la úlcera leishmaniósica” y que a tal insecto se “le conoce con el nombre de *pito*, en aquella parte de la Republica.” El examen del insecto evidenció la presencia en el tubo digestivo del *pito*, de un “flagelado con todos las



caracteres de un tripanosoma” en vez de leptomonas o una critidia: *“La morfología general del parásito que encontramos en el Rhodnius prolixus proveniente del Estado Trujillo, corresponde a la descripción que hace Chagas del protozooario encontrado por el en otro insecto hematófago... el Conorhinus megistus Burm.”*

Lo cual, señala Tejera, le recordó “el descubrimiento del Tripanosoma Cruzi, por Chagas”. En la sospecha “de que era posible la existencia de la Tripanosomiasis americana en Estado Trujillo” efectuó un “examen sistemático de cuanta persona enferma nos llegó de aquella región”. Pero, el primer caso de enfermedad de Chagas “que comprobamos en la sangre el *Tripanosoma Cruzi*, no nos vino de aquel Estado sino del Parral, Estado Zulia.” En su descripción de las observaciones clínicas de este enfermo, indicó que era un niño de 9 meses con fiebre de 20 días de evolución y que:

“Al examen físico el paciente se muestra muy anemiado, cara abotagada; párpados edematosos, queratitis del ojo derecho, del que sale un flujo amarillento. El otro ojo esta congestionado...ganglios de cuello, de las axilas y de la región inguino-crural están infartados”, edema pretibial, hepatomegalia, diarrea amarillenta”

El diagnóstico de tripanosomiasis se efectuó por: “El examen de la sangre permite ver tripanosomas en número regular, veinte en una gota de sangre.” Señala que “este primer caso lo perdimos...”

Describe un segundo paciente procedente del caserío Caño Leal, Estado Trujillo, de 2 años de edad y en el cual en la sangre “se encontraban, no raros parásitos”, con fiebre de 15 días de evolución, color de piel “denotando un estado de anemia pronunciadísimo”, cara edematosa, párpados “que apenas dejaban entreabrir los ojos”, piernas hinchadas, ganglios de cuello y axilas aumentados de volumen, pero más los de la región inguino-crural. Aumento de volumen de la glándula tiroidea, hepato y esplenomegalia. Cuatro días el niño presentó convulsiones epileptoides. “El niño dejaba oír un grito particular, ese quejido de la meningo-encefalitis; y agita la cabeza moviéndola de un lado a otro. Presentaba estrabismo. Observamos en este paciente vómitos sin esfuerzo...Las convulsiones siguieron hasta el día siguiente, en que murió.”. En este caso “En la sangre encontramos el tripanosoma Cruzi. Sangre de este enfermo inoculada a un mono ya dos acures trajo la infección de esos animales.” El mono infectado fue un cara blanca, *Cebus capuchinus*.

Concluye a continuación expresando:

Nos parece que de lo antes expuesto se puede deducir:

1º La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas existe en Venezuela en los Estados Trujillo y Zulia. (1)

2º El insecto trasmisor de la enfermedad en Venezuela es el Rhodnius prolixus Stål. En el país parece que no existe el Conorhinus megistus que es el trasmisor de la enfermedad en el Brasil.

NOTA.-No puedo terminar este trabajo sin darle las más expresivas gracias al Doctor Cruz Lepage, quien tuvo la amabilidad de facilitarme de su laboratorio, en Maracaibo, cuanto necesité para estas investigaciones.

Hace Tejera una descripción morfológica del parásito así como de las experimentaciones llevadas a cabo bien por la picadura de ratones por el *Rhodnius* o bien por inoculación con la sangre del paciente:

Morfología de los tripanosomas encontrados en la sangre humana y de los encontrados en los animales después de inoculados con deyecciones de Rhodnius prolixus capturados en el estado Trujillo



Al examinar la sangre entre lámina y laminilla de un individuo o animal parasitado por el tripanosoma que nos ocupa, vemos generalmente que el parásito al desplazarse mueve los glóbulos rojos. El protozooario a veces atraviesa el campo del microscopio como una flecha, otras sus movimientos son muy rápidos en S pero sin cambiar casi de lugar. Estos movimientos corresponden a formas del parásito un tanto diferentes. Así, aquellos que atraviesan con rapidez el campo del microscopio tienen una forma alargada, muy fina, con gran blefaroplasto colocado muy cerca o en la extremidad posterior. El núcleo es ovoide o alargado y colocado según el sentido longitudinal del parásito.

La otra forma como se presenta el tripanosoma varía de la anterior por el tamaño y aspecto del blefaroplasto y del núcleo.

El blefaroplasto en estos tripanosomas no es tan grande como en la forma anterior, es Tripanosoma Cruzi más bien esférico y está situado cerca de la extremidad posterior del parásito. El núcleo es esférico también. El tripanosoma Cruzi presenta una membrana ondulante con un pequeño número de ondulaciones. El flagelo nace del blefaroplasto y generalmente no es más largo que el cuerpo del parásito. Las extremidades del parásito son afiladas. El protozooario generalmente tiene un tamaño de 20μ.

Al hacer la observación microscópica por "fijación y coloración del tripanosoma" Tejera solo describe:

La coloración por el Panóptico de Pappenheim da en 15 minutos preparaciones muy bellas.

Tanto los tripanosomas encontrados en la sangre humana de los casos que hemos tenido, como los que observamos en la sangre de animales que inyectamos con Rhodnius prolixus, son semejantes morfológicamente.

Describe, sin embargo, la biología del *Rhodnius prolixus* Stål y donde indica que "la picadura del *Rhodnius* es muy poco dolorosa según nos han dicho y así se explica que vivan personas sin incomodarse mucho en casas en que abunda muchísimo ese reduviedo." Describe la información que le suministro el Sr. Luís Trujillo Arrabal sobre "los hábitos del *Rhodnius prolixus* que son interesantísimos":

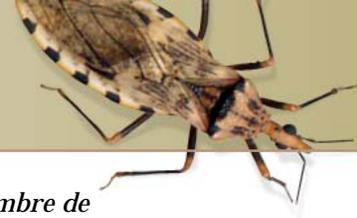
"El ha observado que esos insectos viven de preferencia en los ranchos techados de paja y que sólo algunas veces se encuentran en las casas de tejas. Los insectos emigran de las casas cuando quedan desocupadas.

El señor Trujillo ha encontrado con frecuencia Rhodnius en las cuevas en que viven animales tales como cachicamos (armadillos), lapas, picures, etc. Este dato es muy interesante porque es posible que esos animales sufran de tripanosomosis y que sea en ellos que se infectan los Rhodnius.

El señor Trujillo nos dice que la picadura del insecto no se siente en el primer momento, pero que aparece una manchita blanca en el puntó lesionado y él ha observado en muchas gentes que han sido picadas por el insecto una urticaria, seguida de diarreas y vómitos.

Copio un párrafo de la carta del señor Trujillo Arraval, que dice así: «Las personas que desde pequeñas han sido víctimas de las picaduras del insecto llamado Chipó (1) quedan como vacunadas y contribuyen a la alimentación .de esos animales con mucha parte de su sangre sindarse cuenta; pero al fin terminan por ser víctimas de la anemia y los niños terminan por la muerte».

El señor Trujillo Arraval vive cerca de Las Tejerías a pocas horas de Caracas. Es muy importante, pues, examinar los insectos del lugar habitado por él para cerciorarse de si están infectados.



El Rhodnius prolixus es conocido en los Estados Trujillo y Táchira con el nombre de Pito. En el Táchira se le da también el nombre de Chupón. En el Estado Lara se le nombra Quipito. En el Estado Carabobo se le conoce con el nombre de Chinche de monte, y cerca de Caracas se le llama Chipó.

La evolución de este insecto ha sido observada por Brumpt (2) en París, con insectos enviados de Venezuela por el Doctor González Guiñan, y debemos hacer notar, que el mismo Brumpt en colaboración con nuestro compatriota el Doctor V. González Lugo, (3) logró infectar esos insectos haciéndolos alimentarse en acures parasitados con el tripanosoma Crnzi, virus éste proveniente de Bahía, Brasil. (Tejera E, 1919a).

En ese mismo año de 1919 Enrique Tejera Guevara describe un caso en el Estado Miranda y en la misma página de la Gaceta Médica de Caracas de la antes citada nota de Pino Pou (Tejera E, 1919c, 1919d). En su artículo Tejera señala "he tenido la suerte de encontrar en Caracas una enferma que presenta todo el cuadro sintomático de la Tripanosomosis americana o tiroiditis parasitaria en su forma crónica." Y cuya historia clínica era de un paciente de 17 años, natural de Santa Teresa del Tuy, Estado Miranda. Quien a los seis años "enfermó presentando una fiebre que duró más de un mes. En el curso de esa fiebre la paciente presentó un edema muy acentuado de la cara y que luego se propagó al cuerpo. Presentó infarto ganglionar generalizado y en la crisis térmica tuvo convulsiones". Su enfermedad actual era la de presentar hipertrofia del cuerpo tiroides bastante acentuada, dolores al nivel de la glándula tiroides... y crisis de palpitaciones. El examen mostró taquicardia y hepatomegalia. El examen de sangre no evidenció parásitos. La inoculación de dos acures muy jóvenes con sangre de la paciente reveló que uno de los animales se infectó y presentaba tripanosomas en la sangre aunque en pequeño número. Tejera comenta a continuación:

Según nos dijo la enferma, abundan en el lugar en que ella habitaba los insectos que llaman allí chipos, o sea el Rhodnius prolixus.

Últimamente hemos recibido un lote de esos hemípteros provenientes de Santa Teresa del Tuy y hemos encontrados cuatro insectos infectados con el Tripanosoma Cruzi en diez que examinamos.: Este caso es interesante por la particularidad de que no obstante el tiempo que hace que tuvo, la fiebre de que ella habla y que parece corresponder al momento en que se verificó la infección, tiene todavía de, cuando, en cuando crisis térmicas que corresponden a los momentos en que el Tripanosoma vuelve á aparecer en la sangre.

Como se ve, pues, la Tripanosomosis existe en el estado Miranda (Santa Teresa del Tuy) y es también allí el Rhodnius prolixus el propagador de la enfermedad.

Hace pocos días, en una excursión que hice a Valencia y sus alrededores capturé un gran número de Rhodnius prolixus de los cuales encontré muchos infectados con formas metacíclicas del Tripanosoma Cruzi. Igualmente infectados encontré los que he examinado provenientes de Maracay. Esto me hace suponer que la enfermedad de Chagas existe en los Estados de Aragua y Carabobo.

En estos dos artículos Tejera indica la existencia de la enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana en Venezuela, en su fase aguda y crónica, y plantea que debe estar "muy extendida en el País; e igualmente, que el vector, el insecto trasmisor, es el *Rhodnius prolixus* Stål y que no existe el *Conorhinus megistus* (*Panstrongylus megistus*) que es el trasmisor de la enfermedad en el Brasil. Finalmente no sólo el hábitat natural del vector, sino el o los posibles reservorios: las cuevas en que viven cachicamos, lapas, picures, etc. y "que sea en ellos que se infectan los *Rhodnius*".

Debemos, finalmente señalar que Tejera, al igual que Chagas, describió por vez primera la tripanosomiasis americana, la parasitosis por *Trypanosoma cruzi* en sujetos de Venezuela, más no el parásito y el vector por cuanto ya habían sido descrito años antes por Brumpt en dos ninfas de la zona del Lago de Valencia, ni la enfermedad de Chagas, pues, así, siguiendo a Carlos Chagas



señala la tiroiditis parasitaria y que “la glándula tiroides es el órgano que por excelencia es atacado por el *Tripanosoma cruzi*”.

En 1921, Manuel Núñez Tovar en su trabajo “*Insectos venezolanos transmisores de enfermedades*” presentado al 3^{er} Congreso Venezolano de Medicina describe el *Rhodnius prolixus* (Stål 1859), señalándolo como el “huésped normal, pero no exclusivo del *Tripanosoma cruzi* entre nosotros” y que “es muy abundante en todos los Estados de Venezuela” (Núñez Tovar M, 1921). En 1927 Pino Pou obtiene *Rhodnius* de Barinitas, los que examina Tejera y los encuentra parasitados con *S. Cruzi* (citado por Vizcarrondo O, 1945).

El desarrollo del conocimiento sobre enfermedad de Chagas en Venezuela. La década de 1930. Jose Francisco Torrealba, Felix Pifano, David Iriarte

En Venezuela, por el trabajo de Stål en Suecia y Brumpt y González Lugo en Francia, hasta el inicio de los años 1930, se conocía de la existencia de un chinche, un *Rhodnius prolixus* Stål, infectado con un *Trypanosoma cruzi*, pero la tripanosomiasis americana era una enfermedad parasitaria realmente desconocida -como bien señalara Eudoro González-, y de la cual solamente existía el conocimiento de los tres casos de infección descritos por Enrique Tejera. Esta prácticamente ausencia de reportes de casos es cónsone con lo ocurrido en el resto del Continente Centro y Suramericano (véase Laranja C, 1949; Yorke W, 1937; Perleth M, 1997). Será a partir de 1933, cerca del año que marca el inicio de la tercera etapa o período de reconstrucción de la enfermedad de Chagas, que en Venezuela al igual que en el resto del continente, se comienza el diagnóstico y reporte de casos de la enfermedad de Chagas. En Suramérica debido a los hallazgos de Francisco S. Laranja; en el País debido a José Francisco Torrealba en Zaraza, Estado Guárico.

La década de 1930 se caracterizara no sólo por el hallazgo de la enfermedad de Chagas y su forma de miocardiopatía crónica, sino por el vertiginoso desarrollo del conocimiento de la tripanosomiasis, de su epidemiología, su extensión geográfica e importancia, en virtud del pionero trabajo de José Francisco Torrealba inicialmente, y de Félix Pifano y de David R. Iriarte posteriormente; “Los investigadores que levantan en Venezuela el edificio de la Tripanosomosis Americana”, en palabras de Santos A. Dominici (Dominici SA, 1944).

En 1933 y 1935, Eudoro González aludía a la “poca frecuencia con que se observan los casos de la tripanosomosis de Chagas, aun en las zonas con huésped intermediario infectado” (González E, 1933; 1935).

David Iriarte, en 1934, considera sobre la tripanosomiasis americana en Venezuela como “*endemia que parece ser más abundante de lo que realmente es y que probablemente produce terribles estragos en el interior del país al lado de la malaria y la necatoriasis*”. Señala, Iriarte, que después del artículo de Tejera nadie ha mencionado hallazgos sobre esta enfermedad, pero que Pino Pou en la vecindad de Barinas, Víctor Raúl Soto en Falcón, Jesús R. Rísquez en Ciudad Bolívar, Levy Romero en Barcelona, y el mismo en Maracaibo habían efectuado la búsqueda de insectos pertenecientes al género *Triatoma*. Pero, en ningún caso se obtuvieron ni el *Rhodnius*, ni insectos portadores de *T. cruzi*. Comenta las diferentes observaciones que adelanta José Francisco Torrealba en Zaraza quien había identificado *R. prolixus*, pero sin confirmación y había efectuado xenodiagnósticos con un 25% de positividad (Iriarte D, 1934).

Los estudios de Oswaldo Vizcarrondo en la Clínica Maracay, mostraron, por otra parte, la presencia de *Rhodnius* infectados con *T. cruzi* en diversos lugares del Estado Aragua y describe dos especies nuevas, no confirmadas, en los alrededores del Lago de Tacarigua. (Vizcarrondo O, 1934; citado por Vizcarrondo O, 1945).



José Francisco Torrealba González, médico graduado en la Universidad Central de Venezuela en 1923, mención *Summa Cum Laude*, tuvo como profesores, entre otros, a José Gregorio Hernández, Francisco Antonio Rísquez, Luís Razetti; en 1928 asiste a la Escuela de Medicina Tropical de Hamburgo, poco tiempo por motivos de salud. Recién graduado, Torrealba a partir de 1923 ejerce como médico rural en Santa María de Ipire (1923-1924), se traslada a Caracas y se desempeña como jefe del asilo de enajenados mentales entre 1924 y 1927. Posteriormente y como narrado por Torrealba, Zaraza (1932-1943):

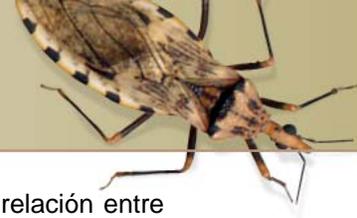
*“Después de 1930, nuestra labor anda alrededor de asuntos tropicales. A mi padre, Teresa Torrealba, no le agradaba que yo trabajara en Psiquiatría y además sufría mucho con la gran mortandad en el campesinado, por el paludismo en sus formas severísimas de perniciosa y hemoglobinuria. Me recomendó abandonara la capital donde siempre había exceso de médicos y me acercara Zaraza, para dedicar los pocos conocimientos a ese campesinado que era diezmado por las endemias. Aunque en la época anterior a 1930 habíamos publicado un trabajo sobre *Bilharzia* (1922), asesorado por mi maestro de Parasitología, Bacteriología y Anatomía Patológica Dr. Jesus Rafael Rísquez, fué después de los meses pasados en Hamburgo, de los cuales varias semanas pasé hospitalizado en el "Tropen und Haffen Institut", cuando nos sentimos más inclinados a estos estudios. Este viaje a Europa nos la consiguió nuestro protector Don Salvador Uriago Chacin, con su hermano Dr. Pedro Itriago Chacin, entonces Canciller de la Republica, ambos muy amigos de mi padre. Debemos decir, que a pesar de la insistencia del Profesor Mühlens, entonces Director dei Instituto Tropical de Hamburgo, no tomamos curso. Esto nos peso muchísimo después, pero el viaje había sido un viaje de salud. Al regresar de Hamburgo, disponiendo de un pequeño Laboratorio proporcionado en 1928, por el joven zaraceño Guillermo Pérez Gil. Exploramos la parasitosis intestinal y comunicamos los resultados a la Academia de Medicina, en 1932 (Torrealba JF, 1958).”*

y San Juan de los Morros (1943-1973).

En el inicio de la década de 1930 Torrealba se da cuenta de la magnitud de la extensión y severidad de la enfermedad de Chagas en Venezuela en general y en Zaraza en particular. Así, en 1932 escribe *“Hemos pensado en las tripanosomosis porque son tan frecuentes los Reduvidéos en el Distrito, que en muchas partes los pobres familias tienen que abandonar las chozas huyendo a estos hábiles y glotones hematófagos”* (Torrealba JF, 1932), lo que él considera el inicio de sus estudios sobre la Enfermedad de Chagas (Torrealba JF, 1935). En el estudio de las formas crónicas Torrealba establece que la cardiopatía chagásica, es por su frecuencia *“la verdadera tragedia para los medios rurales de América”*, y dice *“he visto como en el curso de los años han ido a desembocar en la cardiopatía inexorable o a la muerte súbita”*.

Con fecha del 25 de febrero de 1933 el Dr. José Francisco Torrealba, de 37 años de edad en ese momento, desde Zaraza le escribe al Dr. Jesús Rafael Rísquez una misiva contentiva *“de un pequeño trabajo”* el cual *“le agradecería me los leyera en la Academia”*. El 6 de julio de 1933 se presentan, así, a la Academia Nacional de Medicina, por intermedio del Dr. Rísquez, las primeras observaciones de la tripanosomiasis americana en Zaraza (Estado Guárico). Se inicia así la historia de la Enfermedad de Chagas en Venezuela. Torrealba en esa comunicación reporta, al igual que hiciera Tejera en 1919, la existencia de *Trypanosoma cruzi* en las heces de *Rhodnius prolixus*, insectos que encuentra infectados hasta un 30% y los estudios de inoculación en perros pequeños y ratón. Sin embargo, describe como. *“He examinado muchas sangres en fresco de los habitantes de esos ranchos con resultado negativo.”* (Torrealba JF, 1933).

En esta nota de Torrealba se encuentran además dos comentarios bastante pertinentes a la historia de la enfermedad. Uno es cuando comenta *“Por más que en la región unarense no es de tiroiditis o de bocios, con los datos precedentes creo que no se pueda pensar sino en el *Trypanosoma cruzi* o esquizotripano cruzi.”* Lo que indica la duda que se le planteo de que fuera *T. cruzi* en ausencia de bocio y siguiendo la descripción de Carlos Chagas. Pero, ajeno a la controversia entre Kraus y Chagas, Torrealba siguiendo el criterio de sus propias observaciones de



natūra, confirma sin proponerselo, la observación del primero en Argentina: no hay relación entre tiroiditis o bocio y tripanosomiasis. Hecho este no reconocido en la historia de la enfermedad de Chagas. De todas formas habrá que esperar el clásico trabajo de Días, Laranja y colaboradores. El segundo punto, en esa nota, Torrealba comenta:

Exámenes humanos.-He dicho en otras líneas que la región no es de Tiroiditis ni de Bocios.

He examinado muchas sangres en fresco de los habitantes de esos ranchos con resultado negativo. El aspecto de esta gente es de anquilostomósicos y de palúdicos crónicos; y, ciertamente tienen anquilostomosis en más de un 48% y la esplenomegalia es frecuentísima habiendo bazos que casi no caben en el abdomen. El anasarca y la caquexia son muy frecuentes.

En 1935, comenta en este mismo sentido:

En el Distrito abundan febricitantes de todos los tipos, anémicos, en todos los grados, hinchados, hidrónicos y mixedematosos de todos los aspectos, cardiopatías diversas... Pero no existen los bocios ni las tiroiditis y sí gran porcentaje de esplenomegálicos y de hepatomegálicos.” (Torrealba JF, 1935a).

El año siguiente, 1934, Torrealba, describe el primer caso de tripanosomiasis diagnosticado por el examen directo de sangre en Zaraza: una niña de 40 días con fiebre de 3 días y en la que se evidenció tripanosomas en gota de sangre y por la inoculación de un acure, un mono llanero y un gato (Torrealba JF, 1934a). En este artículo es de interés hacer notar la frase “Cansado de examinar adultos, probablemente viejos tripanosomósicos, dirigimos las búsquedas a los niños”. Más aún, expone los resultados obtenidos por el xenodiagnóstico; procedimiento que es por vez primera vez en el Continente a fines epidemiológicos (Torrealba JF, 1934b). Cuyo resultado fue descrito por Torrealba: “encontrada de xenodiagnóstico positivo en un porcentaje de 25% en los enfermos *jipatos* o *hipopos* del campo (Torrealba JF, 1935a).

El año de 1935, por un lado reporta la segunda serie de xenodiagnósticos (Torrealba JF, 1935) y por otro, publica una revisión de sus observaciones sobre la tripanosomiasis americana en Zaraza y donde se pregunta: “Ciertamente que no nos explicamos cómo calamidad tan grande se hubiera ensañado sobre nuestros campos sin ser sorprendida antes, y más aún, sin ser sospechada.” (Torrealba JF, 1935a). Ese año aparece la síntesis de los trabajos en los años 32 y 34 en la publicación “*La maladie de Chagas*”.

El primer caso descrito en el Hospital Vargas de Caracas: Heberto Cuenca

En ese año de 1935 Heberto Cuenca, Médico en el Hospital Vargas de Caracas, publica “*La forma cardíaca de la enfermedad de Chagas, con presentación de nuestro primer caso*” en un paciente de 27 años visto en la consulta de la Cruz Roja de Caracas, pero, “natural de Maracay, donde casi no ha vivido, pues desde pequeño ha estado en muchos pueblos de los Estados Aragua y Guárico” y con “Reacción de Machado, efectuada por el Dr. Iriarte, francamente positiva”. “Investigación de parásitos en la sangre periférica, sobre todo en gota gruesa fue negativa”. El estudio electrocardiográfico “nos permite observar además de la fibrilación auricular y de los extrasistoles ventriculares, evidentes trastornos de la conducción intracardiaca, objetivados por el bajo voltaje de los complejos ventriculares, por la existencia de ganchos en las ramas del complejo ventricular rápido, por el aplanamiento y difasismo de T., todo lo cual constituye el tipo de bloqueo



de arborización”. Aunque en su publicación no descartaba la etiología palúdica o necatoriasica en muchos de estos casos:

No es que nosotros neguemos el papel del paludismo como responsable de miocarditis palúdicas. Imposible negarlo delante de muchos casos que hemos vistos, donde el tratamiento antipalúdico, daba resultados más brillantes que las curas tonicardíacas. (16). Tampoco es desechable la anquilostomiasis como responsable del corazón anoxémico de nuestros parasitados, pero la enfermedad de Chagas es mucho más cardiótropa que las otros dos parasitosis. En el caso que presentamos, la sintomatología cardíaca ocupa el primer plano, mejor el único plano, porque el enfermo es, sobre todo, un cardíaco. Desde este punto de vista, su sintomatología es superponible a la de los casos relatados por los autores brasileiros y argentinos.

Cuenca expresara así su convicción de que en ese paciente la “sintomatología es superponible a la de los casos relatados por los autores brasileiros y argentinos”. (Cuenca H, 1935).

La segunda mitad de la década de 1930: Torrealba, Iriarte y Pons

El primer caso descrito en Venezuela con signo de Romaña: Jose Francisco Torrealba

Si bien entre 1933 y 1935 José Francisco Torrealba describe magistralmente la tripanosomiasis americana, en 1937 publica lo que será junto con el caso descrito por Heberto Cuenca, la piedra angular de la enfermedad de Chagas en Venezuela: en primer caso con “signo de Romaña”. La enfermedad de Chagas en sus formas aguda y crónica:

El caso.-María Amparo Perales, de 14 años de edad, de Caño Seco (Estado Anzoátegui), analfabeta, de casa con Reduvidos (chupones), con techumbre de palma, se presentó a la consulta gratis de la Medicatura de Sanidad que atiendo el 28 de agosto de 1937 (consulta NQ 1.111), molestanda y alarmada por un gran edema en el ojo izquierdo. Los párpados tan hinchados que no le permitían abrir el ojo. El edema o hinchazón se extendía a casi toda la mejilla izquierda. La piel rosada tirando al violáceo; la conjuntivitis sin secreción, muy congestionada....

En ese mismo día le examiné varias gotas de sangre en fresco sin encontrar tripanosomas, en El mismo día 28-VIII-37 alimenté de ella 5 Rhodnius prolixus adultos, de la cría pura que mantengo en mi pequeño Laboratorio desde 1933.

El 8 de octubre de 1937 (41 días de xenocultivo) examiné los Rhodnius. Uno muy infestado, mostrando metacíclicos, tres sin infestación, uno muerto sin examinar. El xeno-diagnóstico positivo comprobó la importancia del signo clínico.

Era el xeno No 440 de los practicados en nuestro Laboratorio.

La enferma mejorada de su edema monocular, tan característico, se retiró a su vivienda en el campo, antes de saberse el resultado del examen del Laboratorio.

Tres semanas tenía de edema ocular esta enferma cuando vino al poblado y todavía se prolongó prolongó en éste más de 20 días, disminuyendo progresivamente.



David Iriarte y Adolfo Pons: su trabajo asociado a Torrealba

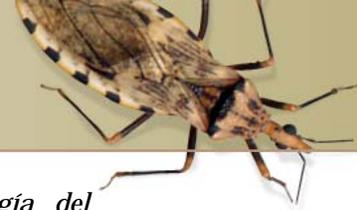
En la segunda mitad de la década de 1930, influidos y en asociación con José Francisco Torrealba, David Iriarte y Adolfo Pons llevaron a cabo sus observaciones y estudios sobre la tripanosomiasis americana.

En la década de 1930 David R. Iriarte, -a quien Aníbal Dominici considero como uno de los tres pilares sobre los que fundamenta la enfermedad de Chagas en Venezuela-, igualmente publica sus observaciones y estudios sobre vector y parásito de la tripanosomiasis americana. Iriarte, hace su primera publicación en 1934 sobre la tripanosomiasis americana en Venezuela describiendo su estancia de dos días en Zaraza junto con Torrealba en su elogiosa labor en aquella lejana y pobre región. Relata sus observaciones e impresiones sobre los insectos recolectados por Torrealba, los cuales, dice, no han sido aun clasificados, pero que aparentemente son *Rhodnius prolixus* y su alto grado de infestación por *T. cruzi*. Comenta: *Torrealba con la vida tranquila de esas aldeas descansaba yaciendo en una hamaca, y repentinamente sintió la picadura y capturó un R. prolixus; felizmente para Torrealba, el insecto no tuvo tiempo de evacuar. Estos invertebrados son llamados "chupones" en Zaraza; "chipitos" o "quipitos" en coro y en Maracaibo "pitos" o "mamatetas".* Refiere: *quiénes desean saber sobre la biología de estos reduviidae por favor lean interesante el trabajo del profesor de Hasse de Berlín, investigaciones hechas durante su estancia en Venezuela en la haciendas de Puerto la Cruz y de Ocumare de la costa* (Scientific works). En 1935 describe la presencia del *Eutriatoma maculata* en Venezuela.

En su publicación sobre la enfermedad de Chagas en 1936, "Contribución al estudio de la enfermedad de Chagas en Venezuela", Iriarte describe las impresiones y observaciones efectuadas durante su estancia en Zaraza. Presenta un caso crónico de enfermedad de Chagas y los estudios histopatológicos en una paciente que trasladaron de Zaraza a Caracas y quien acuso fatiga, edema de pies y "crecimiento del abdomen. Reacción de Wassermann y de Kahn fuertemente positivas. Xenodiagnóstico negativo. Presenta los resultados del estudio histopatológico efectuado por José Antonio O'Daly, en la Escuela de Medicina Tropical en Puerto Rico y por el Dr. Salvador Mazza de la MEPRa en Argentina. En el primero el diagnóstico fue de miocarditis crónica por *Trypanosoma cruzi* describiendo que se observo "una fibra muscular que demuestra en su centro un grupo de cuerpos leishmaniformes, del tipo observado previamente en las miocarditis causadas por el *T. cruzi* en el hombre" O'Daly y Mazza diagnosticaron miocarditis sifilítica no evidenciando nódulos leishmánicos en las fibras miocárdicas, pero si los nódulos de la Lues. Describe la búsqueda Reduvidios o insectos transmisores de la enfermedad de Chagas en diferentes Estados del País encontrándolos en Bolívar, Anzoátegui, Guárico, Portuguesa Falcón, Trujillo, Zamora, Zulia y en el Distrito Federal. Todos los insectos fueron "remitidos a la Sección de Entomología del Departamento de Agricultura de Washington, donde el Dr. Barber ha tenido la gentileza de clasificarlos.". Los de Bolívar. Anzoátegui, Zamora, Falcón, y en parte los de Guárico pertenecían al genero *Eutriatoma*, especie *maculata* Stål. En Guarico, Trujillo, una pequeña parte de los de Anzoátegui y los de Portuguesa eran *Rhodnius* especie *prolixus* Stål. El del Zulia un *Spiniger rubropictus* y en El Valle, Caracas un *Panstrongylus*, especie *geniculatus*. En 1937 publica "Enfermedad de Chagas. Reservorios".

Ese mismo año de 1937 reporta a la Academia sus "Nuevas investigaciones sobre la "Enfermedad de Chagas", artículo en el cual describe, además de la tercera serie de xenodiagnósticos un apartado sobre "transmisores" en el que señala a *Rhodnius prolixus* y a *Triatoma maculata* y además la existencia en un nido de cucaracheros (*Troglodytes* sp.) un reduvidio hematófago no infectado. Describe en detalle sus investigaciones sobre los insectos trasmisores de la enfermedad de Chagas, las cuales por ser las primeras realizadas en Venezuela consideramos oportuno reproducir por su valor histórico:

"Los reduvidios o insectos trasmisores de la enfermedad de Chagas son sumamente abundantes en nuestro país; ...Viajes que hemos efectuado por casi todo el país me han permitido encontrar reduvidios en los siguientes Estados: Bolívar, Anzoátegui, Guárico, Portuguesa, Falcón, Trujillo, Zamora, Zulia y en el Distrito Federal.



Todos estos insectos han sido remitidos a la Sección de Entomología del Departamento de Agricultura de Washington, donde el Dr. Barber ha tenido la gentileza de clasificarlos.

Los insectos de Bolívar (Ciudad Bolívar), Anzoátegui (Barcelona), Zamora (hato a dos leguas de Barinas), Falcón (alrededores de Coro) y en parte los de Guárico (Zaraza), han resultado pertenecer al género Eutriatoma, especie maculata Stal.

La mayor parte de los del Guárico (Zaraza), todos los de Trujillo (Valera, Pampán), una pequeña parte de los de Anzoátegui (Morro de Barcelona) y los de Portuguesa (cercañas de Acarigua-Durigua) pertenecen al género Rhodnius, especie prolixus Stål.

El de Zulia (alrededores de Maracaibo) ha sido clasificado como Spiniger rubropictus H. S., presenta todos los caracteres de un triatomídeo, pero sin atrevernos a encasillarlo, estamos en espera de opinión autorizada. Por último, el insecto capturado en los Jardines de El Valle (cercañas de Caracas en el Distrito Federal) está incluido en el género Panstrongylus, especie geniculatus Pinto 1931.

Según C. Pinto el Eutriatoma Illaculata, hasta ahora no ha sido posible encontrarlo infectado en la naturaleza, ni lograrlo experimentalmente,...

...el Rhodnius prolixus Stål. Por su repartición en todo el país, por las experiencias anteriores de Tejera y Torrealba, por encontrarse infectado en varias localidades (Dr. Rísquez hijo) y por nuestras propias investigaciones, lo consideramos como el verdadero trasmisor de la tripanosomiasis cruzi entre nosotros.

Es sabido que hace más de un siglo existen en Centro y Sur América y en los Estados del Sur de Estados Unidos grandes chinches chupadoras de sangre muy molestas para el hombre.

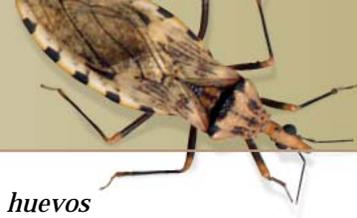
Descripciones de viajeros e investigadores del primer tercio del siglo pasado contienen datos muy interesantes: Poeping, 1835; Burmeister, Halle, 1861; Appun, Jena, 1870-71; Humboldt, Stuttgart, 1874; Ernst, Caracas 1877.

El Rhodnius pone sus huevos de un color ligeramente rosado, coloración que se va acentuando a medida que la fecundación progresa. Estos huevos son ovalados, en veces incurvados hacia una de las extremidades, presentando en uno de los extremos un estrangulamiento rematado por un opérculo, que cae dando salida a la larva. El huevo después de vacío queda blanco y al examen con lupa se ve arrugado, como es natural, por las retracciones de un elemento vacío.

Podemos apreciar además que el opérculo es de un color más oscuro y que toda la superficie del huevo está formada por una serie de células poliédricas, que en ocasiones tienen hasta siete lados y no colocadas regularmente, pues en veces los dos lados más largos de una célula hexagonal están situados en sentido longitudinal, otras veces transversalmente.

El huevo de rhodnius al salir va cubierto de una substancia mucilaginosa que le permite al animal colocarlo en cualquier parte; esa es la causa de la abundancia de rhodnius en las casas de paja, pues el insecto encuentra condiciones magníficas para guarecerse y colocar sus huevos. En el pasto de las sabanas los rhodnius viven admirablemente a expensas de los animales que pastan o habitan cuevas y nos cuentan en los Llanos, no es raro ver en los potreros asnos o caballos con cuatro o más reduvídeos sobre el dorso picándolos. (4)

Colocando sus huevos sobre estos pastos (5) y usándolos estas gentes para fabricar el techo y muy a menudo también las paredes de sus ranchos, nos explicamos porqué los ranchos nuevos muchas veces se hacen inhabitables, pues cuando viene la eclosión de los huevos estos pobres moradores tienen que emigrar y abandonar el rancho por un tiempo, esperando el éxodo de los insectos al no hallar alimentación; además el rancho nuevo se presta mucho mejor para albergue de los reduvídeos.



En los tubos o frascos donde conservamos los rhodnius éstos ponen los huevos colocamos para la absorción de sus evacuaciones gomosas, porque de no hacer esta operación las larvas mueren frecuentemente pegadas al recipiente. Este detalle lo hemos observado poco en las crías de Eutriatoma maculata. Cuando el extremo abierto del tubo de ensayo que los contiene tapado con algodón, el insecto coloca sus huevos, cosa curiosa, formando como una especie de corona alrededor del tapón.

Para darse cuenta de la cantidad de sangre que pueden absorber estos hemípteros van los datos siguientes: una ninfa de E. maculata, pesando 6.5 ctg., en completo ayuno, llegó después de una comida que duró 23 minutos a un peso de 37 cL; este insecto aumentó pues su peso. Esto nos permite poder apreciar el por qué un insecto de estos puede soportar ayunos tan largos. Este mismo animal luego de su deyección efectuada al cabo de ocho minutos rebajó su peso en 2.5 ctg. o sea que su pesada nuevamente fué de 34.5 ctg.

Como se ve, ingestión varía según el ayuno del animal y por tanto el hambre que experimente, la clase de animal suministrador, la hora en que se les alimente y muchos otros factores; pero en resumen los adultos parecen absorber menos que los estados larvarios o ninfales.

La deyección que sigue a la comida es de color obscuro y al microscopio se ven multitud de elementos redondeados que no son otra cosa que cristales y unos elementos grandes, que parecen mostrar división, con aspecto de hongos, que muy probablemente no serán sino los simbiotes de Hase, necesarios para la digestión de la sangre.

El líquido claro de fuerte reacción alcalina que el reduvídeo expulsa un poco después de la deyección, ya no presenta los cristales citados y solamente se ven algunas bacterias. Este líquido sería infectante en alto grado según hemos comprobado, la deyección y el líquido claro alcalino, presentan -en dilución la reacción de Thevenon y la del murexido positivas.

Examinando el contenido de la última porción intestinal de estos insectos (ampolla rectal) encontramos multitud de tripanosomas metacíclicos, forma delgada, en veces muy raras formas gruesas, y en una sola ocasión vimos formas criticidianas. Los otros segmentos del tubo digestivo no los hemos estudiado, por no considerarnos suficientemente preparados en la anatomía y disección de estos hemípteros. En ocasiones hemos hallado 1.1 tripanosoma por campo o sean 11 por cada 10; en otras 2.8 o sean 28 por cada 10 campos. En los frotos de contenido intestinal es difícil la coloración de estos flagelados; ahora en gota gruesa, fijación al ácido ósmico y coloración panóptico Pappenheim obtuvimos preparaciones muy bonitas, pero deteriorables rápidamente. El mismo resultado conseguimos con tripanosomas sanguícolas.

En preparaciones en fresco de contenido intestinal, parafinadas y colocadas en estufa, al cabo de pocas horas los tripanosomas han desaparecido y no se logra ver sino multitud de bacterias. Luego de muerto el insecto, en el medio intestinal, en compañía de Torrealba, durante 72 horas hemos visto los parásitos vivos; por tanto, estos reduvídeos muertos serían infectantes hasta 3 días después.

La cantidad de estos hemípteros en esos ranchos es tal, que en una choza con techo y paredes de paja, capturamos 17 insectos en un cuarto de hora, alrededor de las 11 de la mañana".

En 1936 Adolfo Pons R. publica las "primeras observaciones clínicas de la dolencia de Chagas en el Hospital Vargas", en tres pacientes, uno nacido en Valle de la Pascua, y otro natural de Tejerías (Edo. Guárico), labores de agricultura y habitado en casas de techo de palma. Pacientes "en que los síntomas y los electrocardiogramas nos llevan al diagnóstico definitivo de miocarditis crónica". En las experiencias de laboratorio "los resultados... concuerdan con los estipulados por la



escuela brasilera, en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas, Forma crónica, es decir: negatividad de las inoculaciones y exámenes directos; positividad del Machado y xenodiagnósticos.” Un tercer caso, natural de Paracotos, pueblecillo del Estado Miranda en las cercanías de Caracas, “cuyas lesiones las comparten dos agentes etiológicos tan diferentes como el treponema pallidum y el trypanosoma cruzi, para no perdernos en los terrenos de la hipótesis; contentándonos con definir ésta observación clínica: como un caso complejo de enfermedad de Chagas y avariosis.” (avariosis del francés *avariose*, sífilis).

Pons reporta así el diagnóstico de tripanosomiasis americana soportado en el xenodiagnóstico y la serología, reacción de Machado o Machado-Guerreiro, hecho este por vez primera descrito en la literatura venezolana. El xenodiagnóstico fue practicado utilizando chipos provenientes de la colonia desarrollada por Torrealba en Zaraza. En relación a la serología Pons describe:

“Como material hemos utilizado el antígeno titulado al 1/10 que el profesor Mazza, de Argentina, tuvo la gentileza de obsequiar al doctor Iriarte, colaborador indispensable en este estudio; y complemento y glóbulos obtenidos en los laboratorios del Ministerio de Salubridad y Asistencia Social. Hemos seguido la técnica de Bordet modificada por Ronchése y efectuando la Reacción en individuos sanos y enfermos, en los cuales la simple sospecha de haber adquirido la enfermedad es despistada por escrupulosos interrogatorios y los diagnósticos definitivos, precisados en lo posible por métodos de investigación de laboratorio. Como puede verse en los cuadros adjuntos, que sintetizan los puntos básicos de esta investigación. La reacción de Machado se muestra fuertemente positiva en los tres primeros casos; sospechosos clínicamente y con xeno-diagnósticos positivos. En aquellas enfermedades más frecuentes en el Hospital Vargas: sífilis, tuberculosis, paludismo, parasitosis intestinal, bilharziosis, grippe, infecciones diversas, cáncer e insuficiencia de las glándulas de secreción interna y externa; apartando tres casos, no sospechosos clínicamente en que ha resultado débilmente positiva y dos resultados anticomplementarios, se ha comportado negativa. En las personas sanas la reacción resultó negativa.

En 1939 Torrealba publica La Enfermedad de Chagas, una revisión de los conceptos de la enfermedad y de su experiencia, ideas y opiniones personales sobre tanto la etiología, vías de transmisión, clínica, diagnóstico, pronóstico, terapia y profilaxis. Cabe reseñar, por su valor histórico la clínica de la enfermedad en tanto y cuanto se incluyen, además de la cardiaca, las presentaciones tiroideas y nerviosas como formas crónicas de la enfermedad y el posible papel en la esplenomegalia persistente de las poblaciones rurales.

“Se describen la forma aguda y las formas crónicas.

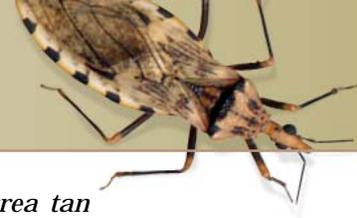
En la forma aguda: fiebre continua de varias semanas que llega a 39½ y 40, con ligera remisión matinal; cara abotagada, micropoliadenitis generalizada dolorosa, diarreas, aumento del bazo y del hígado, fenómenos del pulso en relación con la invasión del miocardio por el parásito.

La fiebre dura 3 o 4 semanas y durante ella abundan los parásitos en la sangre.

Formas crónicas: cardíacas, pseudomixodematosas y nerviosas.

Aunque el Profesor Brumpt en su reciente publicación Cc. f. Junio 1939, La Presse Medicale No. 50), dice que solamente se queda con la forma cardíaca creo que sin más profundos estudios en los lugares infestados debemos conservar las otras formas crónicas pseudomixodematosas y nerviosas descritas por Chagas.

Las primeras abundan en los casos comprobados por xenodiagnóstico, y los estudios histopatológicos de Dias, Villela, Mazza, Jörg, hablan de una invasión intensa del parásito a los elementos de la piel y tejidos celular subcutáneo, hecho que por si solo explicaría el engrosamiento de la piel y el aumento de líquido en ella, explicando por lo tanto los estados hidrotisulares y anasárquicos. Esto sin pensar en



la invasión del parásito a los diversos endocrinos, cuya perturbación acarrea tan fácilmente estados mixaedematosos.

Respecto a las formas nerviosas abundan en los estados agudos en los animales inoculados sobre todo en perros.

En Zaraza he observado dos casos crónicos con cuadriparesia, con debilidad mental, con xenodiagnóstico positivo, mejorados rápidamente por Emético, uno, y por Emético y 7.602 el otro, pudiendo caminar pocas semanas después de comenzado el tratamiento. Diplejias con espasticidad más que con flacidez, afasias, estados de idiocia, tales son las formas características del chagas nervioso, según Chagas y lo que yo he hallado también en

Zaraza.

He publicado otro caso de cuadriparesia espástica con idiocia, accesos maniacos, con xenodiagnóstico positivo (Torrealba. Gac. Méd. Caracas. n. 1939. Números 3 y 4). Son verdaderas .formas neuropsíquicas del mal.

He pensado que el aumento del bazo habitual el estarlo agudo, debe hacerse permanente. en los sujetos crónicos, condenados a reinfecciones diarias en ranchos horriblemente llenos de Triatomideos infestados como en Zaraza. Más como en la región por mi estudiada se sobreponen el mapa chagoso y el mapa palúdico es difícil hacer conclusiones definitivas y absolutas.

La forma crónica cardiaca, es frecuentísima y seria. Las graves lesiones del miocardio en la fase aguda explican el gran número de crónicos inevitables...

Cuando se visita de noche a las familias chagosas en Zaraza llama la atención como se observa, aún en niños, graves perturbaciones del ritmo cardiaco en las personas acostadas. La posición decúbite favorece la observación del fenómeno." (Torrealba JF, 1939).

En 1940 describe sus estudios con el xenodiagnóstico desde 1933, un total de "sesenta y seis pruebas con veintidós resultados positivos":

Los primeros xenodiagnósticos para Enfermedad de Chagas practicados por mí en Zaraza, fueron 20, en 1933 con 5 positivos (25%, en lote de enfermos rurales). Fueron publicados en Gac. Méd. de Caracas, de 1934. Era la primera prueba en grande hecha en el Continente. Los cinco positivos pueden resumirse así:

Nº 1.-Juana Ledesma; 45 años de edad: ...cansancio al menor ejercicio, anemia intensa, estado anasárquico, cara abotagada, ascitis. El edema de las piernas muy duro. El corazón presenta un soplo mitral sistólico y graves perturbaciones del ritmo. La sangre examinada

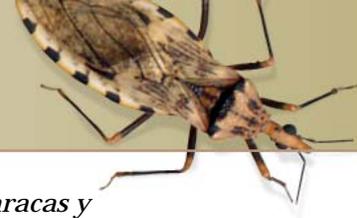
por el Prof. Jesús Rafael Rísquez en Caracas, no mostró parásitos.

Nº 2.-María Figueroa, de la Loma, ... 24 años de edad, ...La enferma tiene historia venérea. La sangre examinada por el Prof. Jesús Rafael Rísquez en Caracas, no mostró parásitos.

Nº 3.-Luis Fernández, de 65 años, ...La sangre examinada por el Prof. Jesús Rafael Rísquez en Caracas, no mostró parásitos.

Nº 4.-Francisca Vargas, 35 años,... La sangre examinada por el Prof. Jesús Rafael Rísquez en Caracas, no mostró parásitos... La enferma muestra hepato y esplenomegalia, fiebres,...

Nº 5.-Pedro Alltonio Cabeza, de 22 años de edad, ...Muestra hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, astenia con cansancio al caminar, el bazo llega al pubis (59



de Boyd) ... La sangre fué examlinada por el Prof. Jesús Rafael Rísquez en Caracas y no mostró parásitos.

Nº 6.-El xenodiagnóstico positivo Nº 6 se encontró en la serie 2º, de 5 casos, uno solo positivo, 20% de positividad. Se publicó en Gac. Méd. de Caracas Nº 24 de 1935 (caso Pedro Romero). Se trataba de hombre de 57 años,... Nos orientan a pensar en forma cardíaca las líneas del Profesor Brumpt en su Précis, y el trabajo de Evandro Chagas y sobre todo la zona eminentemente chagosa donde se desenvuelve el caso.

Nº 7.-Este xenodiagnóstico positivo, fué publicado en el trabajo "Más investigaciones para el estudio de la Enfermedad de Chagas en el Distrito Zaraza".-Cooperativa Artes Gráficas. Caracas, 1937 y reproducido en Gac. Méd. de Caracas caso 1937. Nº 14. Agustín Lares, de 34 años de edad,... Agustín Lares, de 34 años de edad,... El aspecto es el tipo del jipato o hipopo de Zaraza, pseudomixioedematoso de los autores brasileiros. El enfermo se queja de sentir las manos grandes, acusa malestar. ...El examen de sangre en fresco no mostró parásitos.

En esta serie de 3 xenos, uno positivo o sea 33% de positividad.

En la cuarta serie de 18 casos, 9 positivos o sea 50%. Se publicó en Gac. Méd. de Caracas de 1939. Nos. 3 y 4, mes de febrero, en trabajo titulado "Otros pequeños apuntes acerca de Peste de Chagas en el Distrito Zaraza", Estado Guárico. Venezuela. Los nueve casos positivos son los siguientes:

Nº 8.-María Josefa Soler. ...Estado pseudomixioedematoso, úlceras en las piernas, cara abotagada, corazón grande, bazo Con varios traveses de dedo por debajo del Ombligo, cansancio. ...Seis gotas gruesas enviadas al Prof. Jesús Rafael Rísquez, no mostraron parásitos.

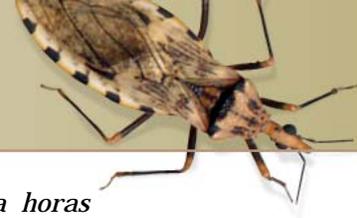
Nº 9.-Pedro Torrealba, de 17 años de edad.... se presentó con anemia intensa, bazo e hígado grandes, cara abotagada, estado anasárquico o pseudoanasárquico (hipopos, sopopos del lugar). Corazón grande y gran cansancio al menor ejercicio.... El examen de sangre en fresco mostró elementos de paludismo pero no se pudo precisar la especie. Como siempre había vivido en casas con triatomídeos se pensó que podía ser la triada zaraceña: paludismo, anquilostomosis, tripanosomosis en camino de caquexia.

Nº 10.-María Amparo Perales, 16 años de edad. ...Se le practicó el xeno por presentarse con gran edema monocular o Signo de Romaña y estado sub febril. ...El caso fué publicado con detalles y fotos en Gac. Méd. de Caracas. 1937. Nº 21.

Nº 11.-Anselno Palacios, de 35 años de edad, ...Anémico, flaco, esplenomegálico.

Nº 12.-Guillermlina Bravo. 5 años, A la edad de dos años sufrió fiebre intensa con graves perturbaciones nerviosas y mentales. En la convalecencia del estado febril se presentó diplejía flácida con imposibilidad absoluta para estar de pié. Se notó molestia para los movimientos de la lengua y graves dificultades para la palabra que aún subsisten. Todavía se nota gran debilidad en las piernas y en los brazos. La apraxia es tan grande que a veces no puede servirse para alimentarse. Marcha algo pero con caídas frequentísimas. Se notó miastenia facial dando a la niña una fisonomía sin expresión. Reflejos tendinosos muy exaltados. Babinsky, positivo. ...La enfermita se trató con Emético, vía oral y mejoró rápidamente de su estado general y de los síntomas asténicos y paréticos, pudiendo ahora marchar y correr.

Nº 13.-Santiago Bravo. ...de 17 años de edad, ...el niño sufrió fiebre grave a los 2 años, quedando de esa enfermedad perturbado y con gran dificultad para mover mover las piernas y los brazos, por rigidez (espasticidad). Después con el transcurso de los años el enfermo ha podido caminar pero con molestias siempre por la hipertonia, restos de la antigua espasticidad. Todavía el enfermo tiende a mantener las lnanos en contracciones de tipo atetosiforme. Frecuentemente sufre excitación lnaníaca y convulsiones. Hace uso de la palabra aunque con dificultad; comprende



elementalmente lo que se le dice. Es incapaz de cualquier trabajo. Pasa horas indiferente generalmente sentado de donde parte en cualquier sentido aunque sea contra alambrados, necesitando una vigilancia constante. El estado mental se catalogó: Idiocia por encefalopatía infantil de 2º o imbecilidad.

Nº 14.-Máxima Bravo. ...18 meses de edad. Con fiebres irregulares frecuentes, anemia, bazo palpable, micropoliadenitis. El examen de sangre en fresco no mostró parásitos.

Nº 15.-Francisco Bravo, de 9 años. Enflaquecido, anémico, con micropoliadenitis, esplenomegálico, con antecedentes febriles.

Nº 16.-María Velásquez, de 38 años.

Los 4 xenos positivos siguientes pertenecen a la 5ª serie y fueron incluidos en una Exposición presentada a la Academia de Medicina en XI-1939 y que será publicada en Gac. Méd. de Caracas. Fué una 5ª serie de 8 con 50% de positividad.

Nº 17.-Cipriano Quintana, 22 años, ...El ganglio preauricular del lado del ojo hinchado como un pericoco; el ganglio carotídeo frente al gonion, como una parapara. ...No se pudieron ver tripanosomas al examen en fresco. ...se trataba de una caso agudo de Enfermedad de Chagas con Signo de Romaña o Chagas -Mazza-Romaña como dice el Prof. Brunlpt. Era el 6º caso agudo comprobado en Zaraza. ...45 días después del primer examen todavía se podía apreciar el edema monocular.

Nº 18.-Gertrudis Blanco, 8 años, ...presentar graves signos nerviosos que sufre desde hace 4 años. La enfermita muestra cuadriparesia (diplejia) flácida, ptosis palpebral bilateral. Le es imposible estar de pié, ni sentada. Estado mental débil. Gran impresionabilidad, tendencia a llorar. ...Son las formas crónicas nerviosas descritas por Chagas.

Nº 19.- señora de 24 años, ...Mostraba nerviosidad, irritabilidad, tendencia a tristeza, un poco de mixoedema generalizado, cephalgias, intermitencias, crisis de taquicardias. Varios hijos que ha tenido en viviendas sin Reduvidéos han presentado después micropoliadenitis y mixoedema frontal. El mixoedema frontal es frecuente en los niños de casas con triatomídeos y lo consideramos de relación estrecha con los estados tripanosomosos de la infancia y esto de una manera más permanente que el Signo de Romaña.

Nº 20.-Euclides Nieves, 15 años, ...Mixoedema generalizado, la hinchazón muy dura en las piernas, brazos, abdomen y cara; no hay ascitis. Todos los ganglios linfáticos aumentados de volumen. Bazo N 2 de Boyd. ...la sospecha de Enfermedad de Chagas por las hinchazones pseudomixoedematosas, la micropoliadenitis y el conocimiento de la vivienda impusieron un xenodiagnóstico.

Nº 21.-Isabel Tovar, 44 años.

Nº 22.-Jesús Ravelo, 54 años. ...Bazo grande Consulta por arritmia cardiaca grave. Persona flaca, débil, demacrada. ...Se diagnosticó Chagas crónico, forma cardiaca.

Apartando 2 casos agudos en esos 22 xenodiagnósticos, se apreciaron formas crónicas: cardiacas, pseudomixoedematosas, nerviosas y nerviosas y psíquicas, y los 2 agudos con Signo de Romaña.

Hasta diciembre de 1939 el autor ha comprobado 20 casos crónicos y 6 agudos de Enfermedad de Chagas en el Distrito Zaraza, Guárico, Venezuela. (Torrealba JF, 1949).

Vemos de esta manera que para Torrealba y hasta finales de 1940 la base clínica de la tripanosomiasis americana era aquella de Carlos Chagas y publicada en 1911; la que denomino como "tiroiditis parasitaria".



Tenemos así, tripanosomiasis americana clínicamente manifestada como casos agudos, asintomáticos y de miocardiopatía crónica en pacientes que al mismo tiempo padecían necatoriasis, aquilostomosiasis y paludismo, aparte de las deficiencias nutricionales.

En el aspecto diagnóstico, Torrealba, además del examen en fresco de la sangre periférica, de la inoculación de sangre a animales de laboratorio, es de destacar la importancia que ya le ve a las pruebas serológicas: “*La reacción de Machado-Guerreiro si es como lo aseguran los autores, específica es importantísima porque conviene tanto para la fase precoz como para las formas crónicas tardías. Y de la precocidad del diagnóstico, dependerá en lo futuro la precocidad del tratamiento y la evitarla de lesiones irreparables.*”.

El final de la década de 1930: Félix Pifano Capdevilla

El final de la década de 1930 ve aparecer las descripciones del Maestro Félix Pifano Capdevilla sobre la enfermedad de Chagas en su estado natal, Yaracuy. Poco tiempo después de haber obtenido el título de Doctor en Ciencias Médicas de la Universidad Central de Venezuela, Pifano regresó a su estado natal como médico en jefe de la lucha anti-malárica de los valles del Yaracuy. “Internándose llano adentro logró establecer la relación entre la enfermedad, el animal, el hombre y el medio ambiente, todos ellos en inevitable interacción. Es así como sus estudios se caracterizaron por ser más interpretativos que descriptivos, al realizar un análisis ecológico, epidemiológico y clínico de las patologías, tomando en cuenta los factores ambientales y bióticos que intervienen en el proceso infeccioso... En 1939 se trasladó nuevamente a Caracas para desempeñarse como protozoólogo en el Instituto Nacional de Higiene. Allí trabajó junto al Dr. Martín Mayer...” quien fuera su verdadero y único maestro en Medina Tropical (<http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeDos/Personajes/Pifano/pifano2.htm>).

En 1938 hace su primera descripción de la enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy, un caso en fase aguda (1938a) y uno en fase crónica (1938d), de la infección natural de *Rhodnius prolixus* en el caserío "Los Yabos", Estado Lara (1938b) y de los Valles del Yaracuy (1938e; 1938f), y de resultados del xenodiagnóstico en infecciones experimentales y humanas (1938c, 1938d). En 1939 Pifano publicara un portador sano de *Schizotrypanum cruzi* chagas en La Victoria, Estado Aragua (1939a), un caso agudo de enfermedad de Chagas con edema palpebral unilateral comprobado en el Estado Yaracuy (1939b), y sobre la presencia e infestación de *Eutritoma nigromaculata* (1939c, 1939e, 1939f), y *Psammolestes arthuri* (1939d). En 1940 reportara sobre el género *Eratyrus* (1940a), dos géneros *Panstrongylus* (1940b) y señala el Puercoespín como posible reservorio de *T. cruzi* (1940c). En 1941 su artículo sobre epidemiología de la enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy (1941a) y su afamado trabajo “La enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy” laureado con el Premio Vargas (1941b). Ese mismo año es coautor con Martín Mayer del trabajo sobre nuevos métodos para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas (Mayer M. Pifano-C F, 1941) y de la primera descripción de la hipersensibilidad retardada en la Enfermedad de Chagas y su uso como prueba diagnóstica, intradermoreacción (Pifano F, Mayer M, 1941c).

Vemos así que Félix Pifano quien a partir del año de 1936 empezó sus investigaciones en el campo de la Medicina Tropical en general y de la enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy en particular, reporta sobre el agente, los vectores, los reservorios y las enfermedad aguda y crónica, así como métodos diagnósticos como el xenodiagnóstico en el Valle del Yaracuy. Pifano describió como “En 7.849 exámenes hematológicos practicados el año de 1937 en la Estación de Malariología de San Felipe, no encontramos un solo caso de *S. Cruzii*, haciendo constar que algunos de esos exámenes recayeron sobre enfermos portadores de síndromes espleno-anémicos febriles en los cuales la ausencia del Hematozoario de Laveran y el fracaso de los medicamentos anti-palúdicos son el grito de alarma de una afección que reclama investigar su etiología.” (Pifano-C F, 1938e). En 1938 describe no sólo la infección natural de *Rhodnius prolixus* por *Trypanosoma cruzi* en el Estado Lara, -caserío “Los Yabos”-, (Pifano-C F, 1938a) y en el Estado Yaracuy (Pifano-C F, 1938b), sino que igualmente reporta la infección humana, el diagnóstico de la misma por el



xenodiagnóstico (Pífano-C F, 1938c; 1938d) y de un caso de infección aguda diagnosticado por el examen de sangre periférica (Pífano-C F, 1938e). Describe, además, ese mismo años presencia del *Eutriatoma maculata* (Pífano-C F, 1938b) y de *Psammolestes arthuri* (Pífano-C F, 1938f), señalándolos como posibles vectores del *T. cruzi*.

El primer caso que describe Pífano por diagnóstico directo tenía las siguientes características clínicas:

Caso clínico:

J. B. solicita asistencia médica para la enfermita P. B. de 4 años de edad, proveniente de Farriar (municipio Veroes, distrito San Felipe) por venir padeciendo de "fiebres palúdicas" desde hacen 15 días.

El examen clínico de la enferma me reveló la existencia de un mixedema generalizado febril acompañado de hepatoesplenomegalia (Bazo III de la escala de Boyd), anemia bastante intensa (50% de hemoglobina de Talqvis), infartos ganglionarios en las regiones axilar e inguinal, diarrea y astenia marcadísima.". (Pífano-C F, 1938c).

El siguiente caso, de 35 años de edad y proveniente del Caserío Guarativana, presentaba:

Enfermedad actual.

Refiere la enferma que su afección empezó hace dos años, experirnentando fiebres de tipo intermitente, vértigos, cansancio muscular, "hinchazón de los ojos" y aumento de volumen del vientre. Con anterioridad había presentado una afección del ojo derecho que curó en dos nleses con lavados antisépticos.

Estado actual.

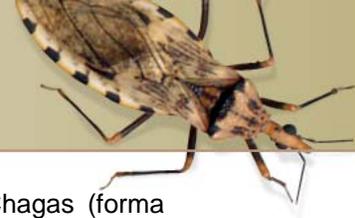
Anemia intensa y sus consecuencias (vértigos, zumbidos de oídos, cansancio Illuscular), hepatomegalia, gran esplenomegalia, pseudo-mixedema de los párpados y miembros inferiores, palpitations- y curva febril de tipo intermitente no periódica; son los síntomas que resumen el cuadro clínico presentado por la enferma. (Pífano-C F, 1938d).

El xenodiagnóstico fue positivo, no así el examen de sangre o la inoculación de la misma en un cobayo (Pífano-C F, 1938d).

El año siguiente, 1939, publicara un portador sano de *Schizotrypanum cruzi* en La Victoria, Estado Aragua (Pífano-C F, 1939a) y un caso agudo de enfermedad de Chagas con edema palpebral unilateral comprobado en el Estado Yaracuy Pífano-C F, 1939b). El caso, visto en La victoria, Edo. Aragua, fue el hallazgo casual o fortuito de tripanosomas en la búsqueda del parásito malárico y era un niño de 8 meses de edad con "ausencia completa de síntomas", lo que le hizo sugerir a Pífano "Esto, naturalmente, la posibilidad... de una cepa de *Schizotrypanum cruzi* en su grado mínimo de virulencia...".

El final de la década de 1930: La primera descripción histopatológica de chagas agudo

Torrealba en 1939 describe evidencia histopatológica en dos casos de fase aguda de la enfermedad y como, le fueran remitidos por Aldolfo R. Pons, los "relatorios que el Profesor Mazza



me ha enviado sobre los dos corazones de niños muertos de Enfermedad de Chagas (forma aguda) que usted me dió en mi viaje a ésa...” los cuales transcribimos por su interés histórico:

Protocolo del examen histológico de corazón, No. 51.359. Corazón niño de 10 días.

No existe alteración de la estructura topográfica del corazón. Por todo el músculo cardíaco desde zona subepicárdica hasta endocardio se observan múltiples nódulos, preferentemente perivasculares, de infiltración y proliferación que no tienden a confluir pero que encubren apreciablemente el resto de la estructura cardíaca.

Dichas formaciones nodulares se hallan constituidos por una densa trama de histiocitos indiferenciados unidos en retículo, entre los cuales hay células de infiltración tanto linfoides como escasas mieloides y mononucleares de gran tamaño. Pese a la hiperplasia de histiocitos, no se observa neoformación fibrillar en el interior de nódulos.

Los nódulos de mayor tamaño disocian el tejido muscular, observándose zonas de pronunciada fragmentación de las miocélulas. Es frecuente que en muchos nódulos, falte totalmente la infiltración mieloide.

*La naturaleza de la infiltración demuestra tratarse de proceso inflamatorio; y probando la investigación con grandes aumentos, existencia de numerosos focos de acumulación de leishmanias del *Schizotrypanum cruzi* (figuras 1 y 2). Las leishmanias se encuentran contenidas predominantemente en espacios de disociación de las células musculares, viéndose igualmente en medio de los nódulos inflamatorios, histiocitos hipertróficos repletos de estas células parasitarias. La lesión descrita corresponde pues a Miocarditis multifocal, causada por *Schizotrypanum cruzi*.*

La ausencia de infiltración polimorfonuclear habla en favor de proceso desarrollado en total anergia del tejido atacado por el proceso inflamatorio, hecho de frecuente observación en infecciones congénitas. Existe al mismo tiempo que miocarditis, endocarditis infiltrativa parietal difusa, pero sin que se observe formación de pólipos infiltrativos o exudativos. Existe igualmente epicarditis difusa infiltrativa.

Protocolo del examen histológico de corazón, No. 51.358 M. E. P. R. A. Corazón niño de 5 meses.

No existe alteración de la estructura topográfica de la viscera.

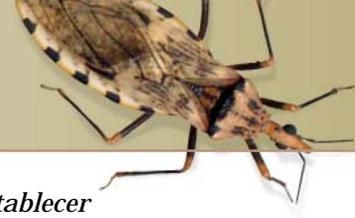
En zona meso-parietal se observan múltiples formaciones citógenas, en forma de zonas irregularmente circulares, que corresponden a nódulos en el espacio, constituidos por células de exudación inflamatoria predominante linfocitos, a los cuales se mezcla cierta proporción de leucocitos polimorfonucleados, entre cuales escasos eosinófilos.

En zona próxima a pared endocárdica la infiltración exudativa no es tan limitada extendiéndose en forma de franjas a lo largo de intersticios musculares y aun invadiendo el tejido subendocárdico.

La infiltración difusa presenta la misma constitución que la hallada en forma de nódulos. En medio de las células de infiltración se encuentra muy fina trama de histiocitos, ligeramente hiperplásticos encubierta por exudación celular.

Es muy significativo la existencia de endocarditis parietal difusa, con zonas de marcada esclerosis (proceso antiguo), con reagudizaciones periódicas), que se extienden hasta raíz de válvulas aurículo-ventriculares pero sin invadir éstas como ocurre en reumatismo.

Las adventicias de grandes vasos (arterias pulmonar y aorta, y vena cava superior) presentan intensa infiltración inflamatoria pero que en ningún caso invaden la pared muscular de dichos vasos como ocurre en sífilis. Las alteraciones inflamatorias son escasas en zona subepicárdica.



*La investigación de zonas inflamatorias con grandes aumentos permite establecer presencia de leishmanias de *Schizotrypanum cruzi*, relativamente escasas, alojadas en el interior de células musculares próximas a focos inflamatorios.*

*Trátase de una Miocarditis mesoparietal, en parte focal, en parte difusa, con (endocarditis parcialmente esclerosa debida a *Schizotrypanum cruzi*. La existencia de zonas inflamatorias antiguas en endocardio, hace sospechar infección congénita o inmediatamente después del nacimiento.*

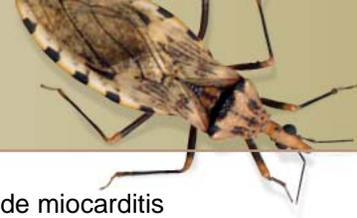
La otra observación histopatológica corresponde a aquella anteriormente descrita de Iriarte (Iriarte D, 1937) en una paciente de 38 años, perteneciente a Zaraza, JF Torrealba y con xenodiagnóstico negativo, reacción de Wassermann y Kahn positivas:

Fue autopsiada en el Servicio de Anatomía Patológica del Laboratorio del Hospital Vargas (Dr. Vizcarrondo; protocolo 66, seri B). El estudio histológico fue realizado en tres diferentes institutos; a) School of Tropical Medicine of Puerto Rico, Department of Pathology (Nº 10.226): tripanosomiasis cruzi, miocarditis crónica, cirrosis hepática portal crónica, esplenomegalia, arterioesclerosis generalizada, neoesclerosis, una fibra muscular presentó cuerpos leishmaniformes; b) Salvador Mazza (MEPRA, Nº 36.028): miocarditis crónica difusa de etiología sifilítica, con formación de gomas; extensa infiltración intersticial y esclerosis progresiva por proliferación fibrocítica predominante; esclerosis cicatricial por hepatitis sifilítica; c) J. A. O'Daly (Sección de Histología microscópica normal y patológica, Laboratorio del Hospital Vargas); miocarditis intersticial degenerativa y proliferativa que reproduce las imágenes histológicas que da la miocarditis sifilítica; el nódulo presente en el ventrículo derecho tiene estructura de tipo gomoso. No se hallaron treponemas; en 30 secciones no se encontraron elementos leishmaniformes ni aspectos histológicos que permitieran hacer el diagnóstico anatómico de la enfermedad de Chagas, pero no se excluye la posibilidad de la coexistencia de una tripanosomiasis en la fase crónica.

Señala Iriarte, que en esta enferma lo esencial eran sus lesiones cardíacas, de las cuales falleció; la serología y la histopatología eran de sífilis; por xenodiagnóstico, historia, electrocardiograma y hallazgo de nidos de leishmania, es un caso crónico de esquizotripanosis, el primero comprobado por histopatología en nuestro medio. (Benaim Pinto H, Drayer Barrios A, 1949).

La miocarditis crónica y la enfermedad de Chagas: Rudolf Jaffé

Rudolf Jaffé en 1937, al año del inicio de su actividad en el Hospital Vargas de Caracas, reconoce la existencia de una gran cantidad de miocarditis crónica en el material de autopsias practicadas por el y por José Antonio O'Daly en el mismo Hospital Vargas. En ese año publica sus dos clásicos estudios, uno, "Resumen del material de anatomía patológica recogido por mí durante el primer año de mi estadía en Venezuela" donde señala que la enfermedad del corazón más frecuente, es "la dilatación a consecuencia de una miocarditis crónica que es rarísima en Europa". Encontró en 361 autopsias, 30 casos de miocarditis y en los cuales en 13 "encontré una mesaortitis sifilítica y en 16 casos Bilharziosis, en 6 casos, las dos enfermedades juntas y en 7 faltan ambas". Plantea que "no puedo decir en ellos la etiología con seguridad. Creo que hay en algunos casos necator como causa de las lesiones cardíacas" y añade "en un país donde las enfermedades infecciosas son tan frecuentes la miocarditis pueda venir a consecuencia de alguna de ellas, excepción hecha de Sífilis, Bilharzia y necatoriasis." (Jaffé R, 1937a). Ese mismo año publica "Sobre la miocarditis crónica como causa de muerte en Venezuela" donde describe 65 casos de



miocarditis crónica, de los cuales en 27, un 41,5%, el diagnóstico histopatológico era de miocarditis por sífilis; en 26, 40%, se encontró la miocarditis simultáneamente que bilharzia. El tercer factor asociado fue la infección por *Necator americanus*, la que estima en algo inferior al 20%. Infecciones mixtas fueron igualmente identificadas: sífilis y bilharzia, 10 casos, sífilis y necator, 5 casos, bilharzia y necator, 4 casos, sífilis, bilharzia y necator, en 4 casos. En el resto, cerca del 10% no halló ninguna de esas enfermedades (Jaffé R, 1937b).

Jaffé planteaba como, por un lado, “el predominio de las lesiones degenerativas habla a favor de intoxicaciones mas o menos agudas; la superioridad de las infiltraciones, sobre todo leucocitarias, a favor de inflamación más o menos reciente, mientras que se puedan encontrar todas las lesiones en casos crónicos.” Por otro lado, “Yo mismo he demostrado experimentalmente que en caso de difteria hay siempre lesiones musculares al principio y solamente después siguen los síntomas inflamatorios”. Más aún, “En el sentido hoy dicho las lesiones parenquimatosas no serían una parte de la inflamación sino presunción de ella. Por eso también parece igual que las lesiones fueren consecuencia de gérmenes vegetantes en el tejido mismo o de toxinas circulantes en la corriente sanguínea, o también a causa de alimentación insuficiente por lesiones circulatorias locales”. Y “en casos de bilharzia o necator en que nunca hay parásitos en el corazón mismo y en que tanto las lesiones son obra exclusiva de las toxinas.” Quizás ello guió mucho su posterior trabajo experimental en la enfermedad de Chagas.

Jaffé se orientó hacia la búsqueda de su etiología: sífilis, necator, y su primer planteamiento etiológico responsable de las miocarditis en las que no puede asociar un factor etiológico parasitario, fue el de un agente infeccioso tropical.

Hasta el año que Jaffé llama la atención sobre la problemática de la miocarditis crónica pocas habían sido las revisiones escritas en la literatura sobre la enfermedad de Chagas fuera de Brasil y en las cuales se describían casos aislados (Manteufel P, Taute M. 1930) o al menos 36 casos en Brasil (Reichenow E, 1934). Ese mismo año se publica en Alemania una por Rutge y quien señala más de 100 casos en Argentina, 39 casos fuera de Brasil y Argentina, y numerosos casos crónicos en Brasil (Ruge H, Roper E, 1937) y la revisión en 1937 sobre la enfermedad de Chagas por Warrington Yorke, en el “*Tropical Diseases Bulletin*” (Yorke W, 1937). En ella Yorke, inicia su análisis de las lesiones cardíacas crónicas diciendo: “Todavía permanece ser considerada la pregunta si la infección por el *Trypanosoma cruzi* ocasiona una miocarditis crónica. Este problema es obviamente de gran importancia, debido al gran número de casos de la enfermedad cardíaca crónica que se han registrado de varias partes de Suramérica.”; y que la “evidencia que la degeneración del miocardio debe estar asociada con una existente o previa infección por *T. cruzi* es, sin embargo, de ninguna manera tan satisfactoria.”. Aun en la revisión sobre miocarditis de Otto Saphir, este solo hace una corta descripción sobre dos casos autopsiados con comprometimiento cardíaco (Saphir O, 1941).

Los procedimientos diagnósticos en la década 1930. La importancia de Martín Mayer

Los métodos empleados en Venezuela durante esta década de 1930 fueron aquellos establecidos previamente: 1.- el examen directo de la sangre periférica -la visualización del hemoflagelado en los frotis o preparaciones gota gruesa de sangre periférica-, 2.- su inoculación en animales receptivos para el desarrollo parasitario; 3.- el xenodiagnóstico procedimiento desarrollado por Emile Brumpt e introducido en Brasil experimentalmente por Magarinos Torres en 1915 (citado por Villela E, Bicalho C, 19XX; Torres M, 1915)-, fue aplicado en gran escala y a fines diagnósticos por vez primera en América y en Venezuela por José Francisco Torrealba a partir de 1932; 4.- la reacción de Machado-Guerreiro por David Iriarte; y 5.- la intradermoreacción o reacción de hipersensibilidad retardada por Martín Mayer en Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela.



Comentario especial merece el método del xenodiagnóstico, un procedimiento en el que se utiliza al insecto vector como medio biológico de cultivo para la detección de la infección por *Trypanosoma cruzi* en el hombre y otros mamíferos. Fue originalmente descrito por Emile Brumpt en 1914, en ese mismo año que Martin Mayer y previo a Brumpt, expuso por vez primera la idea de tal procedimiento diagnóstico. Mayer y Rocha Lima recomendaron practicar el diagnóstico de la enfermedad de Chagas empleando chinches, basados en la facilidad de infectarlos experimentalmente con *S. cruzi*: “Considerando la seguridad del desarrollo del *Schizotrypanum cruzi* en chinches y la multiplicación tan rápida de los parásitos en éstos, se recomendaría en caso de un hallazgo negativo en la sangre emplear la infección de chinches, como, por ejemplo, se usa el cultivo para averiguar *Trypanosomas* del ganado vacuno”. (Archiv. Schiffs “u. Tropenhyg., Bd. 18, Beih. 5, p. 129, 1914; véase Mayer M, Pifano F, Medina R, 1946). Es así que Martin Mayer - quien años después sería investigador y Profesor de Medicina Tropical en el Instituto Nacional de Higiene y la Cátedra de Medicina Tropical de la Universidad Central-, fue el pionero en el concepto del xenodiagnóstico como método diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Más aún, es Mayer en Venezuela, quien diseña y aplica por vez primera la antes citada técnica de la intradermoreacción o hipersensibilidad retardada a los fines diagnósticos de la tripanosomiasis americana.

La prueba de Machado-Guerreiro en Venezuela: David Iriarte

La utilización de la prueba de fijación de complemento, más conocida como reacción de Wassermann para la sífilis, fue técnicamente aplicada en Brasil por Guerreiro Machado en 1913 mediante la preparación de un antígeno de órganos de animales infectados. Su uso fue reportado por varios autores en los años 1920, por ejemplo en 1923 por Villela y Bicalho, Leão y Cunha y Villela, en 1927 por Lacorte, 1930 por Villela. En 1934 Mazza la utilizó en 20 idiotas bociosos y Mazza y Cornejo ese mismo año en cretinos e idiotas en Salta.

En 1935 Heberto Cuenca cita que la “reacción de Machado ha sido practicada por primera vez en nuestro país por el distinguido investigador Dr. Iriarte, quien obtuvo antígeno del Profesor Mazza...”. Así, en su artículo “Contribución al estudio de la enfermedad de Chagas en Venezuela” publicado en 1936, David Iriarte describe:

“Hemos practicado por primera vez entre nosotros la reacción de Machado para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas, debido a la gentileza del Profesor Salvador Mazza, a cuya iniciativa y dirección debe la escuela argentina muchísimo. El antígeno que nos ha enviado el Profesor Mazza, no presenta acción anticomplementaria y se usa 0.20 de una dilución al décimo. Para probar su acción anticomplementaria se usa el doble o sea 0.40. El antígeno ha sido preparado con bazos de cachorros de perro con gran infección de cruzi y tiene actualmente un año en uso con magníficos resultados. Según Mazza, la preparación es algo complicada y muchas veces se descompone en muy poco tiempo. Los argentinos, muy a menudo, controlan sus resultados del Machado, en el Instituto Oswaldo Cruz, por el Dr. Villela, quien tiene larga experiencia en la materia. (Iriarte D, 1941; p. 187)

“Conclusiones. 13.-La reacción de Machado-Guerreiro ha sido hecha por nosotros por primera vez en el país, utilizando como antígeno extractos de bazos de cachorros de perro inoculados, con gran infección. (Iriarte D, 1936; p. 202).

En ese mismo año, 1936, Adolfo Pons en su artículo “Algo más sobre la enfermedad de Chagas en Venezuela” describe sus estudios de la reacción de Machado:

Valor clínico de la sero-reacción de machado en el diagnóstico de la tripanosomiasis americana.



Hemos seguido la técnica de Bordet modificada por Ronchése y efectuando la Reacción en individuos sanos y enfermos, en los cuales la simple sospecha de haber adquirido la enfermedad es despistada por escrupulosos interrogatorios y los diagnósticos definitivos, precisados en lo posible por métodos de investigación de laboratorio.

Como puede verse en los cuadros adjuntos, que sintetizan los puntos básicos de esta investigación.

La reacción de Machado se muestra fuertemente positiva en los tres primeros casos; sospechosos clínicamente y con xeno-diagnósticos positivos. En aquellas enfermedades más frecuentes en el Hospital Vargas: sífilis, tuberculosis, paludismo, parasitosis intestinal, bilharziosis, gripe, infecciones diversas, cáncer e insuficiencia de las glándulas de secreción interna y externa; apartando tres casos, no sospechosos clínicamente en que ha resultado débilmente positiva y dos resultados anticomplementarios, se ha comportado negativa.

En las personas sanas la reacción resultó negativa.

De donde podemos concluir: que apartando ciertas condiciones patológicas en que la reacción de Machado puede resultar positiva, menores que las del Wassermann, practicando en la mayor parte de los casos escogidos: no todos sífilíticos; se comporta específica ante la enfermedad de Chagas. Dada la sencillez y rapidez del método, sería útil para esclarecer la magnitud de la Dolencia entre nosotros: practicar sistemáticamente en diferentes partes de la República la reacción de Machado a los enfermos sospechosos clínicamente.

Pons (citado por Benaim Pinto H y Drayer A, 1949) realiza en conjunto con David Iriarte, con antígeno remitido por Salvador Mazza de Argentina, un estudio del valor clínico de la suero-reacción de Machado en el diagnóstico de la tripanosomiasis americana y las primeras observaciones de la dolencia de Chagas en el Hospital Vargas. Practicada en 37 sujetos, la reacción de desviación de complemento dio resultado fuertemente positivo en 3 con xenodiagnóstico positivo, débilmente positivos en 3 sujetos no sospechosos y en 2 dio resultados anticomplementarios, siendo el resto negativo. De los 3 casos fichados, 2 correspondieron a formar cardíacas de la dolencia (Benaim Pinto H, Drayer A, 1949).

Cabe mencionar que la prueba de Machado-Guerreiro encontró dos actitudes distintas para su uso, una aquella de Torrealba y quien destaca la importancia que ya le ve a las pruebas serológicas: "La reacción de Machado-Guerreiro si es como lo aseguran los autores, específica es importantísima porque conviene tanto para la fase precoz como para las formas crónicas tardías. Y de la precocidad del diagnóstico, dependerá en lo futuro la precocidad del tratamiento y la evitarla de lesiones irreparables.". Otra la de Pifano, quien más escéptico en 1940 escribió "En lo que respecta a la reacción de Machado-Guerreiro, como es discutido su valor específico, debemos guardar reservas en la interpretación de sus resultados."

Década de 1940 Dr. Felix Pifano

Hasta el inicio de la década de 1940 solamente se habían presentado estudios histopatológicos en dos casos de la enfermedad en fase aguda, los que enviados por Adolfo R. Pons, Torrealba en 1939 describe como, los "relatorios que el Profesor Mazza me ha enviado sobre los dos corazones de niños muertos de Enfermedad de Chagas (forma aguda) que usted me dió en mi viaje a ésa...". En la primera "Las leishmanias se encuentran contenidas predominantemente en espacios de disociación de las células musculares, viéndose igualmente en medio de los nódulos inflamatorios, histiocitos hipertróficos repletos de estas células parasitarias. La lesión descrita corresponde pues



a *Miocarditis multifocal, causada por Schizotrypanum cruzi.* La otra observación histopatológica corresponde a aquella descrita de Iriarte (Iriarte D, 1937) en una paciente de 38 años, perteneciente a Zaraza, JF Torrealba, y con xenodiagnóstico negativo, reacción de Wassermann y Kahn positivas. El estudio histológico fue diagnosticado como tripanosomiasis cruzi, miocarditis crónica, en el Departamento de Patología de la School of Tropical Medicine of Puerto Rico; miocarditis crónica difusa de etiología sífilítica por Salvador Mazza del M.E.P.R.A en Argentina; e igualmente como miocarditis sífilítica por J. A. O'Daly del Hospital Vargas. Señala Iriarte, que en esta enferma lo esencial eran sus lesiones cardíacas, de las cuales falleció; la serología y la histopatología eran de sífilis; por xenodiagnóstico, historia, electrocardiograma y hallazgo de nidos de leishmania, es un caso crónico de esquizotripanosis, el primero comprobado por histopatología en nuestro medio. (Benaim Pinto H, Drayer Barrios A, 1949).

Asistimos de esta manera a una situación en la década de 1940 que quizás hoy se nos plantee como particular y compleja de interpretar o al menos de entender. Por un lado, Torrealba inicialmente y Pifano pocos años después, claramente diagnostican y describen la enfermedad de Chagas en sus diversos aspectos clínicos y epidemiológicos. Pero, no presentan evidencia clínica o concluyente, anatómica, de la forma cardíaca en la fase crónica, de la miocarditis chagásica crónica. José Antonio O'Daly en 1943, opinaba:

"La enfermedad de Chagas existe en Venezuela. La pregunta que a mí me interesa es saber qué relación existe entre la miocarditis que se observa en los casos de sífilis comprobada y la enfermedad de Chagas. Carecemos de documento que permita establecer una relación exacta, debido: primero, a que nuestro material es exclusivamente de adulto, donde la tripanosomiasis cruzi aguda es una rareza, al menos en esta zona; segundo, en una gran cantidad de cortes que hemos examinado y teniendo siempre presente a esa entidad patológica, nunca hemos visto una forma evolutiva del T. cruzi; tercero, el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en su forma crónica por el solo método anatómico para mí es muy difícil o quizá imposible. Por otra parte, casi nunca dejamos de encontrar otra causa que explicara el proceso".

En 1940 Pifano describe que el "hallazgo de casos humanos de enfermedad de Chagas ha mostrado que diferentes zonas del país están infestadas"; y como desde "la comprobación de la enfermedad de Chagas en el país, se han descrito aproximadamente 100 casos, incluyendo los diagnosticados por el examen directo de la sangre o comprobados por el xenodiagnóstico" y la forma crónica de la enfermedad caracterizada por "por trastornos cardíacos de tipo miocárdico. Casos crónicos estudiados por el autor han presentado anemia ligera con esplenomegalia e infartos ganglionares. En algunos enfermos se ha observado miocarditis crónica con bloqueo aurículoventricular" (Pifano F, 1940). En 1941 describe en su trabajo "La enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy, Venezuela" sus observaciones de casos agudos y crónicos de la enfermedad de Chagas. La importancia histórica de esta descripción determina su reproducción, aunque abreviada:

1.-ESTUDIO CLINICO DE CASOS HUMANOS DE ENFERMEDAD DE CHAGAS

A.-Casos diagnosticados por el examen directo de la sangre.

Estudiamos nn total de 19 casos agudos de Enfermedad de Chagas, comprobados por el hallazgo del parásito Schizotrypanum cruzi en la sangre periférica de los enfermos.

La materia de estos casos provenían del caserío Guarativana, zona intensamente parasitada por reduvidos trypanosomíferos.

De las observaciones practicadas por nosotros, podemos describir los síntomas más característicos.



3.-Fiebre:

Solamente fué posible seguir con exactitud la curva febril en cuatro casos. La fiebre era irregular, no excediendo habitualmente de 39QC. En un sólo caso llegó la temperatura a 40QC. La presencia de trypanosomas en la sangre periférica no estaba en relación con el brote febril. Pero en algunas ocasiones encontramos trypanosomas finos y largos en el acmé térmico, correspondiendo indudablemente a formas finas de evolución reciente.

En un caso habia asociación con malaria terciana (aguda), con tres graves accesos febriles. Es de notar que entre estos siempre se encontraron Schizotrypanum cruzi asociados con Plasmodium vivax. Con una cura Atebrínica fué tratado el acceso palúdico sin residiva. En los accesos febriles puros no se observaron nunca escalofríos ni sudoración grave.

4.-Edemas:

Observamos con mucha frecuencia edemas de cara y miembros. En tres casos el edema era muy marcado en párpados, más acentuado de un lado que de otro. Este edema (párpados), era elástico, no inflamatorio, sin dej al huella digital, dando el aspecto de infiltración mucoide.

5.-Hipertrofia del bazo y del hígado:

La palpación permitió comprobar hipertrofia esplénica no dolorosa en todos los enfermos. Esta esplenomegalia generalmente era discreta, sin pasar habitualmente la parte media de la línea costo-umbilical izquierda. Fué comprobada igualmente hipertrofia del hígado en la mayoría de estos casos, pero en grado mucho menor que la esplenomegalia.

5.-Infartos qanglionares:

Todos nuestros enfermos presentaron infartos ganglionares (polimicroadenopatias), en el cuello, axila o ingles. Blandos, móviles y no dolorosos eran los caracteres de esta hipertrofia ganglionar. En los casos de edemas de párpados con inyección conjuntival, comprobamos infartos de los ganglios satélites (pre-auricular y adenopatía cervical del mismo lado).

7.-Síntomas cardio-vasculares:

En muchos de nuestros enfermos se comprobó fuerte taquicardia, llegando algunas veces a 200 pulsaciones por minuto. Esta taquicardia era independiente del acceso febril. En dos casos observamos bradicardia con signos evidentes de bloqueo auriculo-ventricular. En todos los enfermos la hipotensión arterial fué la regla. A la auscultación de la región precordial, cinco enfermos revelaron soplos sistólicos en el foco mitral sin propagación.

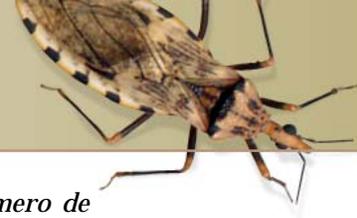
8.-Trastornos gastro-intestinales:

En dos enfermos se presentaron síntomas de gastro-enteritis. Naturalmente que es difícil atribuir a Schizotrypanum cruzi la producción de tales fenómenos, en regiones donde se observa con tanta frecuencia la gastro-enteritis infantil. No obstante, uno de los niños murió en plena crisis con abundantes trypanosomas en la sangre periférica.

9.-Fenómenos nerviosos:

Síntomas de irritabilidad meníngea se presentaron en dos de nuestros casos. La observación clínica N° 14, de evolución fatal, presentó un cuadro típico de meningoencefalitis chagásica. Se encontraron trypanosomas en la sangre periférica y en el líquido cefalorraquídeo.

10.-Hematología:



En algunos casos el índice hemoglobínico era muy bajo; lo mismo el número de glóbulos rojos. No se observaron alteraciones morfológicas de los eritrocitos, como tampoco elementos de regeneración hamática. En un caso se pudo comprobar policromatófilia con escasos glóbulos rojos nucleados.

*El recuento diferencial leucocitario mostró en todos los casos una fórmula de tipo neutropénico con fuerte linfocitosis y ligera monocitosis. En parte este aumento de linfocitos correspondía a la linfocitosis normal en niños. En algunos casos comprobamos eosinofilia, pero los exámenes coprológicos denunciaron la presencia de *Necator americanus* y otros parásitos intestinales.*

*11.-Hallazgo de *Schizotrypanum cruzi*:*

En todos los casos agudos, el parásito fué encontrado en la sangre periférica, observando cierta periodicidad en algunos de ellos como lo han mostrado otros autores. En algunas ocasiones la investigación del parásito fué muy laboriosa, siendo necesario practicar muchas gotas gruesas para lograr su comprobación.

*Gotas gruesas y extendidas, coloreados según Giemsa, fué la técnica utilizada por nosotros para la investigación de *Schizotrypanum cruzi* en la sangre periférica de los enfermos.*

Fueron practicadas punciones ganglionares en tres casos, sin haber podido encontrar el parásito en fresco y después de coloración.

*En nuestro caso de meningo-encefalitis chagásica citado con anterioridad, logramos comprobar el *Schizotrypanum cruzi* en el líquido cefalorraquídeo. Es de advertir que fueron tomadas todas las medidas necesarias para evitar la mezcla de sangre con el líquido cefalorraquídeo.*

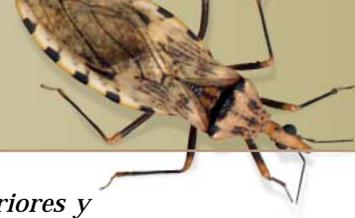
Los detalles de cada caso pueden verse en los protocolos siguientes:

Observación 1. Melania Lazada, 8 años... Presenta fiebre continua desde hace cinco días con trastornos gastro- intestinales. Bazo hipertrofiado, palpable a dos traveses de dedos del reborde costal izquierdo. Hepatomegalia discreta, no dolorosa. Anemia con palidez acentuada de las conjuntivas. Infartos ganglionares en axila, cuello e ingles. Edema ligero en la cara y miembros inferiores. Fuerte taquicardia con relación a su estado térmico. 200 pulsaciones al minuto y 37,5°C de temperatura axilar. Se ausculta soplo sistólico en el foco mitral que no se propaga.

Observación 2. Pedro Lazada, dos años de edad, hermano del anterior... No es posible obtener datos acerca del comienzo de su Enfermedad. Comprobamos anemia, hepato-esplenomegalia, fiebre ligera, policroadenopatía y frecuencia y debilidad del pulso (180 pulsaciones al minuto con una temperatura axilar de 37,8°C). Edemas discretos de párpados y región maleolar.

Observación 3. Ramón Lozada, 1 años de edad, nacido en Guarativana, hermano de los casos 1 y 2... Al examen clínico comprobamos anemia ligera, espI enomegalia, infartos ganglionares del cuello y taquicardia.

Observación 4. *Crispina Lozada, dos meses y medio de edad, hermana de los casos anteriores, nacida en Guarativana. Para el día de haber encontrado trypanosomas en su sangre periférica, esta niña presentaba fenómenos oculopalpebrales que pasamos a describir. Pudimos comprobar gran edema palpebral más acentuado en el ojo derecho que en el izquierdo. Este edema era elástico, no inflamatorio, dando el aspecto de infiltración mucoide. No conservaba la huella digital. Fenómenos conjuntivales fueron observados en el ojo derecho, consistentes en inyección conjuntival sin secreción. Existían infartos ganglionares de las regiones pre-auricular y cervical. Además de estos síntomas, la enfermita*



presentaba anemia ligera, fuerte taquicardia, edemas de los miembros inferiores y esplenomegalia.... Cepa de Schizotrypanum cruzi proveniente de este caso, mantenida en Rhodnius prolixus limpios, fué enviada al doctor Emmanuel Díaz (Instituto Oswaldo Cruz, Brasil),...

Observación 5. Nicanor Lozada, igualmente del caserío Guarativana, 7 años de edad, hermano de los anteriores. Aparentemente en buen estado de salud,... Bazo percutible y no palpable. No había fiebre ni adenopatías.

Todos estos enfermos habitaban un mismo rancho en compañía de María Rumbo (la madre de los chicos), un perro, dos cerdos y un gato. Tres ratas (rattus norvegicus) estaban anidadas en el techo de la vivienda. El perro reveló Schizotrypanum cruzi en la sangre periférica. Igual infección fué comprobada en el gato, que presentaba como característico parálisis del tren posterior. Las tres patas presentaban fuerte infestación por Schizotrypanum cruzi.

Observación 6. Ana Cedeño, 11 meses de edad, de Guarativana. Edema de cara y miembros, fiebre y gran taquicardia. Bazo palpable en el tercio superior de la línea costo-umbilical, ligera hepatomegalia..

Observación 7. Juan González, 1 año, de Guarativana. Anemia, fiebre, ligera esplenomegalia e infartos ganglionares del cuello, axila e ingles.

Observación 8. Silvino Antonio Sánchez, 8 años... Presenta para el momento de nuestro examen: fiebre, taquicardia, anemia e infartos ganglionares del cuello. Esplenomegalia discreta.

Observación 9. Juan Ramón Castillo, 4 años de edad, de Guarativana. Presenta anemia intensa y edemas generalizados. Esplenomegalia, cansancio y fuerte taquicardia. Ligera hepatomegalia.

Observación 10. María de Jesús Tarazana, año y medio de edad, natural de Guarativana. Presenta anemia, esplenomegalia y edemas ligeros de los miembros inferiores.

Observación 11. Andrés Briceño, 7 meses de edad, natural de Guarativana. Presenta anemia, esplenomegalia y gastro-enteritis.

Observación 12. María Seqnera, 7 meses de edad. Desde hacen 10 días presenta fiebre y fenómenos gastrointestinales. Al examen clínico comprobamos anemia, taquicardia y esplenomegalia ligera.

Observación 13. Eugenia Segovia, de 1 año y dos meses de edad. Nacida en Guarativana. Presenta esplenomegalia, fiebre y convulsiones tónicas y clónicas. Comprobamos soplo en la región precordial, sin propagación, y arritmia.

Observación 14. Severiano Pérez, 21 años de edad, nacido y criado en Guarativana.... El examen clínico revela: anemia intensa, hepato-esplenomegalia e infartos ganglionares de la axila, cuello e ingles. Edema generalizado, muy acentuado en cara y miembros. Pulso de 130 al minuto, arritmico. Temperatura axilar de 37°C con hipertermia de 39°C en la tarde. Area cardiaca aumentada a la percusión. Soplo sistólico en el foco mitral que no se propaga. Pedículo aórtico normal. Las reacciones de Wassermann y Kahn son negativas... A los 8 días de permanencia en el Hospital se establecen síntomas alarmantes por parte de las meninges. Se comprueba cierta rigidez de nuca, signo de Kernig y Babinsky. Pulso de 96 al minuto, arritmico, con una temperatura axilar de 39°C. El edema aumenta considerablemente. Ritmo de galope en la tarde del mismo día y cianosis de labios y extremidades... el enfermo entra en coma y muere en convulsiones.

Momentos antes de la muerte se le practicó una punción lumbar. Fueron comprobados Schizotrypanum cruzi en el producto de centrifugación del liquido. El



material del xenodiagnóstico fué examinado a los 46 días de xenocultivo. Encontramos 100%; de infestación en el lote examinado. Se practicaron inoculaciones de contenido intestinal de estos triatomídeos a varios cobayos por vía intraperitoneal, manteniendo la cepa en nuestro laboratorio.

Observación 15. Juan Arteaga, 12 años... El enfermo presentaba para el momento de nuestro examen: anemia intensa, edemas de la cara y miembros, cansancio al menor esfuerzo, infartos ganglionares de las regiones supraclavicular y axilar, hepatoesplenomegalia y fiebre. Llamaba la atención el enflaquecimiento y la astenia del paciente, además de la frecuencia y debilidad del pulso (170 pulsaciones al minuto), con tensión arterial muy baja. Existía edema del párpado derecho que le dificultaba un poco la visión. En la conjuntiva, tanto bulbar como palpebral, solo se apreciaba enrojecimiento sin secreción. El edema no conservaba la impresión digital, dando el aspecto de infiltración mucoide.

Observación 16. Epifanio González, de 8 años... fiebre, anemia ligera y bazo palpable en inspiración profunda. Sospechando paludismo, practiqué gota gruesa y extendido para la investigación de parásitos maláricos. Pude comprobar cuatro Schizotrypanum cruzi en la gota gruesa examinada.

Observación 17. Leonidas Sánchez, 12 años ...fiebre, ligera esplenomegalia e infartos ganglionares del cuello. Se ausculta soplo sistólico suave en la región precordial, sin propagación.

Observación 18. Isabel Galíndez, 12 años ... La enferma presentaba, para el día de nuestro examen, anemia y esplenomegalia. Pulso de 120, arrítmico, con extrasistoles en la región precordial. Xenodiagnóstico positivo.

Observación 19. Miguel Peralta, de 24 años... fiebres desde hace algún tiempo. Se le practican allí gota gruesa y extendido para la investigación de hematozoarios y el técnico del laboratorio de la Unidad comprueba abundantes Schizotrypanum cruzi en el preparado. La lámina fué enviada al Instituto Nacional de Higiene donde fué confirmado el diagnóstico parasitológico.

B.-CASOS DIAGNOSTICADOS POR EL XENODIAGNOSTICO

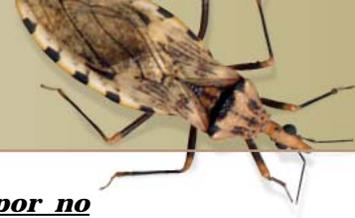
Se escogieron para la prueba 40 individuos que habían habitado en los últimos 10 años casas intensamente infestadas por reduvídeos. Todos estaban comprendidos entre los 25 y 50 años.

Entre las personas examinadas, 8 presentaban signos clínicos de miocarditis crónica; en 10 comprobamos esplenomegalia y anemia con gametocitos de Plasmodium vivax en dos de ellos; los restantes gozaban de un estado de salud aparentemente normal.

Exámenes hematológicos en fresco y después decoloración, no revelaron la presencia de Schizotrypanum Cruzi en la sangre periférica de estos individuos...

De los 40 xeno-diagnósticos practicados, 11 revelaron intensa positividad, suministrando por consiguiente un 35% de infección chagásica en estos individuos.

De la serie positiva, seis recayeron sobre el grupo de enfermos que presentaban signos clínicos de miocarditis crónica o sea un 75% de positividad xenodiagnóstica para las 8 personas de este grupo. Las reacciones de Kahn y Wassermann fueron negativas en estos enfermos, por consiguiente, consideramos seguro el origen chagásico de estas lesiones, ya que otras causas fueron minuciosamente descartadas. Es de hacer notar que uno de estos enfermos, en periodo de asistolia irreductible a los tonicardiacos habituales, presentó abundantes Schizotrypanum Cruzi en la sangre periférica dos días antes de su muerte.



Descartamos aquí la posibilidad de miocarditis bilharzianas, por no existir Schistosomosis de Manson en la zona de estudios. Nunca pudimos comprobar ningún caso de Bilharziosis autóctono en gran número de exámenes coprológicos verificados a enfermos de diferente procedencia. Tampoco se registraron tales casos en los exámenes de rutina practicados en el laboratorio de la Unidad Sanitaria de San Felipe.

Los pocos casos de esta afección que tuvimos la oportunidad de estudiar correspondían a enfermos que provenían o habían permanecido en zonas donde la endemidad de la infección ha sido comprobada. En nuestras investigaciones de campo no pudimos encontrar moluscos del género *Planorbis* en las diferentes localidades donde comprobamos casos de Enfermedad de Chagas.

Entre los individuos con esplenomegalia y anemia, solamente obtuvimos tres xenodiagnósticos positivos (30% en las personas del grupo), correspondiendo los restantes a casos de posible naturaleza malárica, endémica en la región, y que solamente fué parasitológicamente confirmada en dos de ellos.

Los cinco xenodiagnósticos restantes que resultaron positivos (20% de positividad para el grupo aparentemente sano) correspondían a individuos en los cuales ningún signo clínico pudo ser puesto de manifiesto.

Estas publicaciones, junto con las de Torrealba e Iriarte cimientan nuestro conocimiento de esta enfermedad, su extensión y severidad, el vector principal, su hábitat natural y costumbres, otros vectores y los reservorios, así como la importancia epidemiológica de la misma.

Final de los 1940: Torrealba, Pifano, Mayer, Jaffe; las discusiones sobre la etiología

Torrealba en 1945 expreso su convicción de que el principal agente de la miocarditis en el medio rural venezolano era el *Trypanosoma cruzi*: "un porcentaje alto de las cardiopatías rurales nuestras -tienen por causa el *Schizotrypanum cruzi*- y esto aunque el enfermo sufra de paludismo y de anquilostomosis, aunque padezca de una Bilharziosis, aunque sea víctima del alcoholismo y en muchos casos aunque sea atacado de la inclemente lúes." (Torrealba JF, 1945). Ello, aparentemente, en clara alusión a Rudolf Jaffé. El año siguiente, 1946, Mayer, Pifano y Medina, reconocen que existe una complejidad en estimar la etiología chagásica de la miocarditis crónica "por la coexistencia de parasitosis múltiples, especialmente Anquilostomiasis, Bilharziosis y factores carenciales, que, como sabemos, son capaces de originar trastornos miocárdicos." Por lo tanto, "En toda área endémica de Enfermedad de Chagas la existencia de cardiopatías de tipo miocárdico debe ser motivo de estudios minuciosos con el fin de establecer su conexión con la Schizotrypanosis, que permitan estimar la incidencia de esta forma clínica en el medio rural." (Mayer M et al., 1946).

David Iriarte en 1942 expresa que "es muy posible que gran parte de los afectados del corazón que concurren de todo el país a la capital en solicitud de especialistas y en quienes toda terapéutica tonicardiaca es nula, sean portadores de lesiones chagosas", pero también señala que "no debemos exagerar y querer tomar a priori cualquier trastorno cardíaco de estas zonas como chagoso" (Iriarte D, 1942).

Finalmente, Santos A. Dominici en 1944 escribe: "No estamos seguros de haber observado la enfermedad de Chagas en nuestras salas de Clínica Médica" y como anteriormente citado "Bajo



los micrótomos del Profesor Jaffé y sus discípulos no han caído aún, que sepamos, órganos o tejidos de víctimas de la Tripanosomosis en Venezuela.” (Dominici SA, 1944).

Jaffé, llamo la atención sobre la alta frecuencia de miocarditis crónica, la afección o manifestación cardíaca de una enfermedad subyacente o primaria. Concepto este por cuanto microscópicamente ve un infiltrado inflamatorio indicativo de una inflamación crónica; pero, no visualiza un agente etiológico que lo explique. Jaffé si conoce clínica y experimentalmente que ese infiltrado puede ser producido por agentes infecciosos o sus toxinas y ubicados en otro órgano que el corazón. Su interés profesional y científico es establecer la causa responsable de ese proceso inflamatorio cardíaco y para lo cual recurre a la patología nacional y al conocimiento de lo que en la década de 1930 y 1940 se conoce y especifica como miocarditis crónica.

Varios factores o hechos son altamente relevantes en la década de 1940 para la historia de la enfermedad de Chagas en Venezuela. Por un lado, la tripanosomiasis americana era descrita y comprobada en la población rural, campesina, de diversos Estados, principalmente Guárico y Yaracuy. Las características de esta población campesina para esos años fueron muy bien descritas tanto por Torrealba (Torrealba JF, 19XX) como por Pifano (Mayer et al., 1946) y determinada por una triada de malnutrición, poliparasitismo y analfabetismo:

“Nuestro campesino inadvertido, torpe, desaseado por inclinación, embrutecido por la acción degenerativa de las endemias y endo-epidemias rurales, por el alcoholismo, por el tabaquismo, desprecia o desconoce las más elementales prácticas de higiene, víctima además de la ignorancia y del analfabetismo. Su pequeña vivienda es un amontonamiento, un hacinamiento, una promiscuidad horrible de víveres, de animales y de personas hediondos. En la casita, casi siempre de una sola pieza, se ven muchas veces el niño sucio y desarrapado, el hombre y la mujer con grandes úlceras hediondísimas, el tuberculoso grave lanzando sus expectoraciones contaminantes por todas partes, el buboso, el caratoso, el sifilítico no tratado, el caquéctico en donde es difícil distinguir la línea separatoria de la vida y la muerte. Al través del tórax enflaquecido de los niños enfermos se ve el corazón latir desmayado; en el cuerpo de los caquécticos se nota un temblor de vísceras, como miedo instintivo de caer próximamente en la muerte.” (Torrealba JF, 1937).

Sin embargo, la enfermedad de Chagas era prácticamente desconocida para la población de Caracas. Los casos objeto de publicación en esta ciudad, incluidos los dos casos con histopatología efectuada por Salvador Mazza, eran de personas provenientes del medio rural. Ello llevo a Santos A. Dominici a escribir en 1944 “Bajo los micrótomos del Profesor Jaffé y sus discípulos no han caído aún, que sepamos, órganos o tejidos de víctimas de la Tripanosomosis en Venezuela. El único caso bien estudiado en Caracas es el que relata Iriarte en sus "Estudios de Patología Tropical" páginas 124 a 133: miocarditis crónica tripanosomósica comprobada histológica y parasíticamente, en un sifilítico” (Dominici SA, 1944). Dicho caso, sin embargo, era un paciente procedente del interior de la Republica. Por otro lado, los patólogos comienzan a estudiar y tratar de aclarar la etiología responsable de las miocarditis crónicas encontradas en material de autopsias (revisado en Puigbo JJ, 2001).

Para Jaffé, la miocarditis que observa no posee lesiones características, por lo que la considera como una miocarditis crónica inespecífica. En la bibliografía médica de esos años este tipo de miocarditis recibió varias denominaciones como miocarditis difusa o aislada, miocarditis de Fiedler (Saphir O, 1941), miocarditis *nostra* (Gil Yépez C, 1945) o miocarditis idiopática (Bras K, 1954). Para Jaffé, debería ser llamada simplemente miocarditis crónica (Jaffé R, 1955).

Podemos ver la situación de la miocarditis crónica, que no de la enfermedad de Chagas, a finales de la década 1940 siguiendo un símil con la literatura: el conocimiento de la enfermedad de Chagas es comparable con la descripción de un elefante por varios ciegos. Cada uno describe lo que ve, siente e interpreta. Uno refiere el elefante en la consulta privada, otro el gran hospital



ciudadino, otro el gran hospital pero a través del microscopio, y otros en el parasitado y paupérrimo medio rural venezolano.

Sin cuestionar la existencia de la enfermedad de Chagas, en Venezuela surgen en la década de 1940 dos posiciones sobre la concepción etiológica de la miocarditis, de la inflamación crónica del miocardio. Una las atribuye de manera incuestionable a la enfermedad de Chagas y sobre una base estrictamente clínica. Otra y sobre la base de las observaciones anatómicas e histológicas de Jaffé, como bien resume Puigbó, plantea la posibilidad de varios agentes etiológicos como determinantes o responsables de las miocarditis en el medio venezolano; poli-etiológica. Estos fueron la etiología bilharziana (*Schistosoma mansoni*), la necatoriásica (*Necator americanus*), la luética (*Treponema pallidum*) y la parasito-carencial y deficiencia nutricional, beri-beri. En la ausencia del parásito en el tejido miocárdico, Jaffé elabora una teoría alérgica, autoinmunitaria, en grandes líneas semejante a la de Saphir para explicar la patogenia de las miocarditis aisladas (Gil Yépez C, 1945).

En 1949 Luís M. Carbonell estudio de manera más detenida muestras de tejido de corazón de 5 sujetos “cuatro de los cuales tenían un xeno-diagnóstico positivo y el otro una epidemiología marcada para enfermedad de Chagas con xeno-diagnóstico negativo.”, y quienes eran “agricultores, naturales de regiones donde se han diagnosticado casos de enfermedad de Chagas, estableciéndose claramente al interrogatorio el haber vivido en ranchos de paja y ser picados repetidas veces por reduideos”; los síntomas de ingreso fueron generalmente los de una insuficiencia cardíaca. De cada corazón se estudiaron de 400 a 500 cortes de diversas partes. Todos los casos estudiados presentaban miocarditis crónica, pero sólo en uno se observaron nidos leishmánicos. Al afirmar Carbonell, “Indudablemente que no podemos achacar a la enfermedad de Chagas todas las lesiones encontradas, ya que en algunos casos había otros factores a los cuales se les podía achacar las lesiones miocárdicas”, concluyó que microscópicamente, si no se encuentra el parásito, no se puede afirmar la etiología de la miocarditis y que el encontrar parásitos en los corazones con miocarditis chagásica es difícil, no pudiendo este procedimiento recomendarse como rutina (Carbonell L.; 1949). Pero si concluyo que “pero establecemos que la distribución de las lesiones miocárdicas en el corazón podrán dar luz sobre el asunto.”. Benaim Pinto y Drayer en el estudio anteriormente reseñado en 96 enfermos, de los 42 tenían miocarditis crónica sólo en un caso, el estudiado por Carbonell, se encontraron nidos leishmánicos en el miocardio (Benaim Pinto H, Drayer A, 1949).

Tres publicaciones de esta década de 1940, además de la excelente revisión de Meyer, Pifano y Medina antes citada, nos ayudan a tratar de entender esta controversia. Estas son el excelente y preclaro artículo sobre miocarditis crónicas de Dominici en 1944, las “reflexiones sobre la etiología de las miocarditis nostras” de Gil Yépez en 1945 y el análisis de las miocarditis crónica en Venezuela por Pifano y Benaim Pinto en 1950.

Gil Yépez, quien con el término “nostras” además de “acentuar su particular frecuencia entre nosotros en oposición a la rareza, quizás aparente, con que se la ha catalogado en otros sitios”, hace la siguiente observación:

“...cuando se observan dos categorías de pacientes con diferencias de relieve como son aquellos que pertenecen a la clientela privada y los que acuden a los servicios hospitalarios, la estadística revela datos discordantes, bastante sugestivos. Mientras que los luéticos, necatoriásicos y bilharzianos que llegan al hospital sufren de miocarditis nostras en un alto porcentaje; mientras esta afección es de observación muy frecuente en los servicios hospitalarios, en clientela privada su observación es excepcional. En el hospital el 40% de los cardiópatas sufren de miocarditis, en clientela privada alcanza al 5% y aquí figuran casos de medios rurales sometidos a condiciones particulares de vida, sobre las que insistiremos más adelante. Podríase objetar que las observaciones hospitalarias tienen una comprobación necrópsica de la cual carecen las de práctica privada. Pero si en el hospital se hace el diagnóstico de miocarditis, no hay razón válida para fallarlo en el consultorio.”



Con ello Gil Yépez, al igual que lo había hecho Dominici un año antes, hace la observación de una gran diferencia epidemiológica: clientela privada, la ciudad, versus, paciente hospitalario, medio rural venezolano. En cuanto a posibles factores etiológicos que se vean reflejados en esa diferencia plantea: "Es necesario apelar a otros posibles factores etiológicos, que, predominantes o asociados intervengan en la génesis de las miocarditis "nostras", Si reflexionamos sobre la diferencia entre la clientela hospitalaria. y la privada salta de inmediato la noción del desigual régimen alimenticio en las dos categorías." Y continúa:

La experiencia de nuestro medio abunda en tal sentido: a la gran frecuencia de las cirrosis hepáticas en el medio hospitalario, habitualmente bilharzianas, se opone su relativa rareza en clientela privada, donde se observan como señalamos anteriormente, un buen número de bilharzianos con infección remota e ignorada o no tratada. Hay que admitir que no basta el Schistosoma Mansoni para lograr un cuadro cirrótico sino que intervienen factores carenciales en proporción no despreciable. Por lo que respecta a la miocarditis llegamos hace ya algún tiempo, como lo hemos señalado en la enseñanza y uno de nosotros en varias conferencias, a la conclusión de que factores nutritivos tienen gran importancia en su desarrollo, si que podamos pormenorizar el alcance, grado de la carencia, como tampoco discriminar el o los factores principales determinantes de la miocarditis.

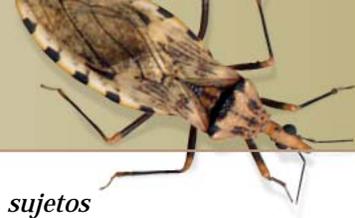
Heberto Cuenca publica su artículo sobre miocarditis bilharzianas y sifilíticas, pero, posteriormente en carta a Torrealba comentará: "Antes de sus hallazgos en Zaraza, atribuía a la sífilis la mayor parte de las cardiopatías del interior del país, pero he cambiado de manera de pensar." (Recop. Fase. 2, p. 243; citado por Benaim Pinto y Drayer, 1949).

La continuidad del trabajo clínico y de investigación epidemiológica lleva a que posteriores observaciones sean realizadas y publicadas en la década de 1940. David Iriarte en 1941 reporta sus investigaciones sobre 35 xenodiagnósticos: 33 hechos en medio hospitalario y dos en clientela privada, procedentes de diversas partes del país y conocedores del chipo en su mayoría. 10 de los pacientes tenían trastornos cardíacos Todos fueron negativos. En el suero de 28 de estos xenodiagnósticos se efectuó la reacción de Machado Guerreiro observando "dos positivas: una con una positividad firme y otra con una positividad mediana" (Iriarte DR, 1941a). Ese mismo año describe la infestación de triatominos en diferentes Estados del Oriente del País (Iriarte DR, 1941b). Sobre David R. Iriarte, comentará Santos A. Dominici en 1944 "ha explorado casi todo el país, ha comprobado la abundancia del Hemíptero trasmisor en el interior del territorio, infestado hasta el 60% de los Triatomas, en las fases de ninfas, larvas, y adulta" y añade que varios de nosotros los hemos visto en los patios del mismo Caracas, en donde en vuelos nocturnos penetran silenciosos. En 1941 publica un resumen de sus estudios e investigaciones parasitológicas y entomológicas.

Los trabajos en el interior del país en los 1940

Rafael Medina (Medina, R, 1945), en 1945, también trabajando en el Estado Yaracuy, realiza 315 xenodiagnósticos humanos, de los cuales resultaron positivos 145. Estudia además 9 casos agudos y expresa:

"Desde nuestro comienzo nos dimos cuenta de la notable desproporción existente entre el número de viviendas infectadas y la cantidad de chagosos encontrados en ellas; apareciendo como individuos con infecciones acentuadamente banales o latentes, sin forma alguna infectante en sangre periférica, captable por los



*triatomideos de prueba o bien -y fué lo que consideramos más lógico- como sujetos resistentes a la infección, resistencia que, por otra parte, nos pareció aumentar a medida que se alejaban de la infancia; induciéndonos tales cosas a dar prevalencia a los niños en las experiencias verificadas. También fué llamativo para nosotros el hecho de que un gran número de infectados y observados la mayoría por casi 5 años fueron sujetos que clínicamente no presentaban nada de particular y desplegando actividades físicas (los adultos) paralelas a las de nuestros más fuertes hombres de campo, como si se tratara de simples portadores de tripanosomas. Sin embargo, reconocemos que nuestras apreciaciones en esto último no tienen un valor absoluto: primero, porque dichos pacientes fueron sometidos sólo al simple examen clínico, sin haber podido disponer de los datos más exactos que del estado y del funcionamiento orgánico suministra un instrumental adecuado; y segundo, las observaciones fueron hechas en un lapso relativamente corto de su existencia, la mayoría en niños, a quien consideramos con poco tiempo de haber entrado en la cronicidad, sin haber tenido el parásito tiempo suficiente para producir los estragos orgánicos que estudios detenidos han demostrado positivamente. Por otra parte, la rica patología que agobia al Estado Yaracuy nos obligó a ser cautos en la interpretación de la sintomatología observada en algunos de nuestros enfermos, pues tratándose de sujetos poli y hetero-parasitados, no consideramos lógico (basados en sencillos exámenes clínicos a que ya hicimos referencia) atribuirle dichos trastornos exclusivamente al *T. cruzi*. Es nuestra manera de pensar que no son suficientes los estudios que hasta el presente se han efectuado entre nosotros sobre individuos atacados de tripanosomiasis americana y que serían necesarias exploraciones rigurosas y repetidas (exámenes radiológicos, ECG, metabolismo basal, etc.) para entonces definir la gravedad y el lugar que entre nuestras endemias le corresponde a la enfermedad de Chagas".*

En Anzoátegui, Dto. Aragua, Luís Dao en 1945, encuentra sobre 66 xenodiagnósticos 18 positivos (27.27%). J.V. Seijas, en 1946, presenta 10 casos en niños, comprobados por el xenodiagnóstico y 1 caso agudo fatal, en el Municipio Tocuyito, del Dto. Valencia (Edo. Carabobo) y expresa que las manifestaciones cardíacas y vasculares han sido observadas en algunos de sus pacientes, de acuerdo con Benaim y Drayer: «Dice Seijas: "Todos hemos visto nidos de leismanias en la fibra cardíaca" (?), y añade: "Sin negar la participación directa de *S. cruzi* en la génesis de la miocarditis chagásica, conviene señalar la asociación en nuestros enfermos de otros agentes (Necátor, factores carenciados) que son considerados actualmente como susceptibles de producir alteraciones miocárdicas (miocarditis anquilostomiasis y carenciales)"».

En 1946 Martin Mayer, Félix Pifano y Rafafel Medina presentan ante la XII Conferencia Sanitaria Panamericana, su memoria "Aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Chagas en Venezuela", una excelente y clásica revisión del trabajo realizado en Venezuela y la cual nos describe una visión actualizada de la enfermedad de Chagas en el País.

Por un lado, presentan la realidad de la endemidad de esta enzootia cuando señalan como "Hasta el presente han sido comprobados en el país los siguientes casos de Enfermedad de Chagas", total de casos comprobados: 401; 117 casos por gota gruesa, 282 por xenodiagnóstico y 2 en autopsia (Mayer M et al., 1946). La enfermedad de Chagas había sido diagnosticada y comprobada básicamente en el medio rural de los Estados: Anzoátegui 15 casos; Aragua 2; Barinas 1; Dto. Federal 1; Guárico 72; Lara 3; Miranda 7; Monagas 2; Portuguesa 29; Trujillo 52; Yaracuy 216 (el 53,9% del total); Zulia 1

Salvo por algunos casos (Dao L., L., 1944^a, 1944b, 1945, 1949; Méndez Gimón M, 1936, Neto Caicedo (Refer. Torrealba, 1946), Valero (Ref. Mayer et al., 1946); Vizcarrondo R., O, 1945), cerca del 90% de los casos fueron comprobados por los autores del mencionado informe y José Francisco Torrealba.

Meier y colaboradores sientan las bases conceptuales de la tripanosomiasis americana en Venezuela:



La Enfermedad de Chagas es una parasitosis esencialmente rural que se vincula estrictamente a la biología de los insectos transmisores, artrópodos hematófagos de la familia Triatomidae, los cuales procrean de una manera extraordinaria en los ranchos de paredes de “bahareque” y techos de paja: la construcción más primitiva actualmente conocida.

Los elementos que a continuación se expresan dominan la epidemiología de la Enfermedad de Chagas y mantienen su endemidad en forma potencial o clínicamente manifiesta:

(1) Estructuración de la vivienda rural venezolana, que por sus condiciones de primitivismo ofrece disposiciones óptimas para el ciclo evolutivo de los insectos vectores. Densidad de insectos vectores de Schizotrypanum cruzi, rodeados de condiciones bio-climáticas que facilitan su desarrollo y procreación intensiva.

(2) Existencia de animales domésticos, semi-domésticos y silvestres que albergan el parásito Schizotrypanum cruzi en condiciones naturales.

(3) La infección humana en sus variados aspectos clínicos, como punto de partida de la infección de triatomideos de hematofagismo andrófilo, los cuales mantienen la transmisión inter-humana de la parasitosis. A esto es necesario, agregar la frecuencia de la infección chagásica del perro y del gato, que por ser animales próximos al hombre mantienen potencialmente la tripanosomiasis en una vivienda y la diseminan en una zona por el hecho de constituir poderosas fuentes de infección para los triatomideos de hábitos domiciliarios.

El huésped, hombre rural venezolano, es caracterizado:

En estrecha conexión con la vivienda, es necesario destacar las condiciones de las personas que la habitan: analfabetismo, desconocimiento absoluto de los principios elementales de higiene doméstica, promiscuidad familiar y con animales, alimentación sumamente precaria y ciertas enfermedades que allí imperan, especialmente paludismo, anquilostomiasis y tuberculosis pulmonar.

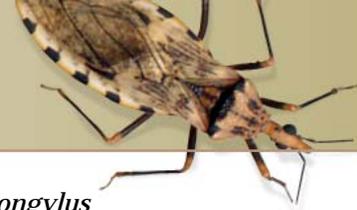
El vector, señalan al *Rhodnius Prolixus*, Stål 1859, como el triatomideo transmisor más importante de la Enfermedad de Chagas en el país:

Prevalece por su extraordinaria abundancia, diseminación y alto grado de parasitismo en condiciones naturales por Schizotrypanum cruzi. Se encuentra ampliamente distribuido en Venezuela, tanto en las llanuras como en las serranías. Especie esencialmente domiciliaria y de hematofagismo indistintamente andrófilo y zoófilo.

Las triatomideos se conocen con diversas denominaciones populares según los países y en un mismo país, según las localidades. ...En Venezuela las denominaciones más comunes son las siguientes: “Chupón”, “Quipito”, “Chip:”, “Chipito”, “Pito”, “Bandola” y “Bandolín”.

Pero que existen otros géneros presentes en el país incluido el primer género con el que se describió el chinche, *Cimex* o *Triatoma rubrofasciata* por De Geer en 1773:

Hasta el presente se aceptan 16 géneros de Triatomideos que incluyen cerca de unas 89 especies. En Venezuela se han identificados hasta hoy día las siguientes: Rhodnius prolixus Stal, 1859; Rhodnius pictipes Stal, 1872; Rhodnius brethesi Matta, 1919; Eutriatoma maculata (Erichson, 1848) Pinto, 1931; Eutriatoma nigromaculata (Stal, 1872) Lent & Pifano, 1939; Triatoma dimidiata (Latreille, 1811) Neiva, 1914;



Panstrongylus geniculatus (Latreille, 1811) Pinto, 1931; *Panstrongylus rufotuberculatus* (Champion, 1899) Pinto, 1931; *Eratyrus cuspidatus* Stal, 1859; *Eratyrus mucronatus* Stal, 1859; *Triatoma rubrofasciata* (De Geer, 1773) Stal, 1859; *Psammolestes arthuri* (Pinto, 1926) Pinto & Lent, 1935; *Belminus rugulosus* Stal, 1859.

Los reservorios, se describen los vertebrados extrahumanos de *Schizotrypanum cruzi* hasta entonces comprobados en Venezuela:

Cachicamo (Dassypus kapleri), *Cachicamo (Dassypus novemcinctus)*, *Cachicamo (Dassypua sp)*, *Rabipelado (Didelphis marsupiales)*, *Rabipelado (Didelphis sp)*, *Comadreja (Marmosa mitis casta)*, *Lapa (Coelogenis subniger)*, *Puerco espín (Coendu (Cercolabe) prehensilis)*, *Ardilla (Guerlinguetus sp)*, *Araguato (Aluata senicula)*, *Mono machango (Cebus apelle)*, *picure, (Dasyprocta rubrata)*, *Mono (Cebus capucinus)*, *Rata gris silvestre, Rata de potreros (Rattus norvegicus)*, *perro (Canis familiaris)*, *Gato (Felix gatus domesticus)*.

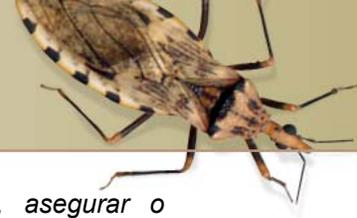
Mayer, Pifano y Medina describen las manifestaciones clínicas de las fases aguda y crónica, esta última en tres formas clínicas: cardiaca, pseudo-mixedematosa y nerviosa.

Forma cardiaca, con las características anatómo-clínicas y electrocardiográficas de una miocarditis crónica. Se trata de uno de los aspectos más importantes de la enfermedad que ha sido objeto de muchas investigaciones en el terreno experimental y humano. En toda area endémica de Enfermedad de Chagas la existencia de cardiopatías de tipo miocárdico debe ser motivo de estudios minuciosos con el fin de establecer su conexión con la Schizotrypanosis, que permitan estimar la incidencia de esta forma clínica en el medio rural. La cuestión se dificulta en parte por la coexistencia de parasitosis múltiples, especialmente Anquilostomiasis, Bilharziosis y factores carenciales, que, como sabemos, son capaces de originar trastornos miocárdicos. Pero es evidente, que un estudio a fondo del problema permite individualizar la miocarditis chagásica de los síndromes miocárdicos de diferente etiología. Desde el punto de vista clínico la sintomatología se caracteriza por cansancio fácil, palpitaciones, hipotensión arterial, apagamiento de los ruidos cardíacos, bradicardia y arritmia.

Metodos diagnosticos en los 40, las reacciones de hipersensibilidad tardia. Mayer y Pifano

En 1941 Mayer y Pifano refieren sus estudios sobre reacciones de hipersensibilidad tardía para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Si bien la observación y la preparación del antígeno descrita en este artículo constituye no sólo la primera en la literatura (Manson Bahr 1948); representa, más importante aún, la primera evidencia o sugerencia de la existencia de mecanismos de inmunidad celular en la enfermedad de Chagas y mediante la demostración de estas reacciones in vivo frente a antígenos del *Trypanosoma cruzi*. No será sino en 1968 que González Cappa describe sus observaciones de pruebas de piel, en 1970 Seah sus observaciones de hipersensibilidad in vitro y en 1978 que Teixeira y Santos-Buch harán la demostración de los mecanismos celulares en la infección por *Trypanosoma cruzi* (Gonzalez Cappa SM et al., 1968; Gerreiro C, Machado A, 1913; Teixeira AR, Santos-Buch CA, 1975; Seah S, 1970).

Basado en sus previas experiencias con la *leishmanina* de *Leishmania tropica* en Alemania ya en 1918 y en la búsqueda de un método diagnóstico de la infección por *Trypanosoma cruzi* más fiable y eficaz que el xenodiagnóstico y la serología, reacción de Machado, -"o *diagnostico directo da molestia de Chagas, pelo encontro dos parasitos no sangue peripherico, muitas vezes não é*



conseguido, especialmente nos casos crónicos. Intentámos, por este motivo, asegurar o diagnóstico por outros métodos"- en 1941 Mayer junto con Pifano desarrolla un método de hipersensibilidad retardada, intradermorreacción, y para lo cual prepararan un antígeno crudo parasitario.

Basado en la demostración hecha años antes por Carlos Chagas de que el *Schizotrypanum cruzi* se desarrollaba muy bien en medios de cultivo *in vitro*, y en donde la evolución de formas trypanosomas de *Schizotrypanum* se desarrollaba muy rápido "Usamos una cepa del parásito proveniente del enfermo Miguel Peralto (Nº 6 de nuestros experimentos). Con jugo intestinal de *Rhodnius prolixus* alimentados en este enfermo fueron infectados cobayos y del tercer pase en estos animales se sembraron los cultivos utilizados para la preparación de nuestro antígeno. Dicho antígeno, que denominan "cruzín" es consistente en un extracto o suspensión fenolada de parásitos en cultivo: "o melhor resultado foi obtido com a agua de condensação do agar NNN. Os flagellados foram recolhidos com sôro physiologico, centrifugados e depois emulsionados em sôro physiologico phenicado a 0,5 %. Este processo é o mesmo empregado no preparo do antígeno de leishmanias ("Leishmanin)". Es de hacer notar que estas soluciones fenoladas o extractos antígenos crudos era la forma de preparación de antígenos en esa época, y por varias décadas (ver Weir D.M. Ed. Handbook of Experimental Immunology, 1967) al no existir la metodología que permitiera establecer la existencia de uno o múltiples determinantes antigénicos en el extracto. Recordemos que este fue el método de preparación de extractos, antígenos crudos, de tejidos que dio base al nacimiento y desarrollo de la autoinmunidad por la escuela de Ernst Witebsky, igualmente que es en 1939 que Tiselius y Kabat identifican a los anticuerpos en la fracción sérica de las gammaglobulinas; que en 1942 Coombs desarrolla la inmunofluorescencia y en 1946 Jacques Oudin hace pruebas de la reacción de precipitación en geles.

La reacción intradérmica empleando un extracto «Cruzín», preparado de cultivos de *T. cruzi* es descrita como: "Todas las seis personas mostraron una reacción muy fuerte, desarrollándose nódulo del tamaño de un garbanzo hasta un almendre, con marcada zona de inflamación alrededor y el acmé 48 horas, después de la inyección." Toda una descripción de hipersensibilidad retardada.

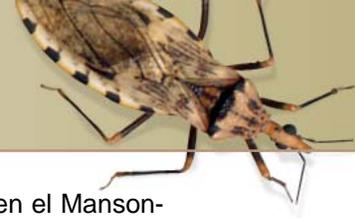
Los resultados reportados fueron que el antígeno *cruzín* dio reacción positiva al ser probado en seis casos "seguros" de Enfermedad de Chagas y de seis personas aparentemente sanas que habían habitado casas con *Rhodnius prolixus* infectados, cinco reaccionaron negativamente y uno positivamente. El xenodiagnóstico en este último caso suministró igualmente un resultado positivo. Por el contrario, doce individuos que padecían de enfermedades diversas provenientes de zonas no infestadas con reduvídeos, reaccionaron negativamente y diez enfermos de un Hospital del Yaracuy, tres reaccionaron débilmente positivos; dos de estos con anemia y esplenomegalia sin diagnóstico claro; uno proveniente de casa infectada con reduvídeos. Se practicaron pruebas cruzadas con "Cruzín" y "leishmanin", Cinco casos de Leishmaniasis reaccionaron negativamente con "Cruzín" y fuertemente positivos con "leishmanin". La prueba cruzada con "leishmanin" en seis casos de Enfermedad de Chagas mostró solamente nódulos muy débiles no característicos (quizás por la afinidad de los dos parásitos).

Los autores establecen que "Podemos concluir por esto que la intradermo-reacción con "Cruzín" presenta un gran valor práctico para el diagnóstico de la Enfermedad de Chagas, más segura que la Reacción de Machado-Guerreiro y al menos igual al xenodiagnóstico pero dando un resultado más rápido que éste."

Dada su importancia, esta observación es recogida por Manson-Bahr en su libro de "Enfermedades Tropicales" y donde se puede leer "Mayer y Pifano introdujeron una reacción intradérmica empleando un extracto "cruzín" preparado de cultivos de *T. cruzi*." (Manson-Bahr F, 1948).

Según Higuchi MT, sin embargo, algunos autores, no pudieron demostrar un estado 'alérgico' por pruebas cutáneas [Muniz J, Freitas G, 1944; Pessoa SB, Cardoso FA, 1942]; aun cuando otros Mazza [Mazza S, 1941; Mazza and Miyara 1941] describió pacientes con enfermedad de Chagas crónica con manifestaciones cutáneas 'alérgicas' (citado por Higuchi MT...).

Craig & Faust citan la recomendación de uso de este test por Mazza y cola en 1943



El reconocimiento al trabajo y prioridad de las observaciones de Meyer esta dado en el Manson-Bahr edición de 1974 donde se puede leer: “*Delayed hypersensitivity develops and is shown by the intradermal test of Mayer and Pifano using an extract 'cruzin' prepared from culture of T. cruzi.*”.

El inicio del uso de insecticidas en Venezuela

En 1949 comienza la lucha contra el vector mediante el uso de insecticidas y basada en “la interrupción de la transmisión vectorial de la enfermedad por la combinación de vigilancia entomoepidemiológica, el uso de insecticidas residuales y la modificación de la vivienda rural en áreas endémicas por cinco décadas” (Acquatella H, 2003).

Las medidas de control del vector han significado que la transmisión de la enfermedad se ha cortado drásticamente a lo largo del área endémica (véase Acquatella H, 2003), pero no se ha eliminado en los estados lo más seriamente posible afectados. En la actualidad, la enfermedad de Chagas en Venezuela parece estar restringida principalmente a las laderas o pie de monte andino y la región de montaña costanera (Felicangeli MD et al., 2003).

Igualmente, y respecto al cambio que se observa desde finales de los 1950 e inicios de la década de 1960, debe reseñarse las campañas desarrolladas desde los años 1940 para la erradicación y prevención de la esquistosomiasis, la mejora en la salud y en la calidad sanitaria y nutricional de la población, todo lo cual se ha de reflejar en términos de la visión de las miocarditis crónicas; la cual no ha ser la misma que en los años 1930 y 1940.

Perspectiva de la enfermedad de Chagas en los finales de los 40 y principios de los 50: la teoría autoinmunidad de Jaffé

Vemos de esta manera la situación de la enfermedad de Chagas en Venezuela hacia los finales de la década de 1940: las descripciones clínicas y epidemiológicas por un lado y la búsqueda de un agente etiológico que explicara las miocarditis crónicas observadas en la mesa de autopsia y los microscopios de los patólogos, por otro.

Surgen de esta manera y para fines de la década de 1940 dos corrientes, una en torno a la propia enfermedad de Chagas la cual quedo plena y suficientemente demostrada su existencia y problemática en Venezuela; pero, como un problema rural, del campesino. La otra corriente en asociación a miocarditis crónica y muerte súbita. Torrealba y Dao presentan la presencia de formas evolutivas del parásito en células del tejido miocárdico. No se presenta evidencia histopatológica ni a favor ni en contra de la existencia del parásito en la miocarditis crónica. No existen estudios otros que aquel de Dao y correspondiente a una miocarditis por sífilis.

Nos encontramos así dos situaciones distintas y contrarias. Caracas, donde se describe una prácticamente ausencia de la enfermedad de Chagas especialmente en la población nativa y estudios histopatológicos de miocarditis crónica inespecífica y de etiología a precisar. Por otro lado, el mundo rural donde hay evidencia clínica y diagnóstica pero no histopatológica. Ello es resumido por Suárez en 1968 (Suárez JA et al., 1968).

En la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico en un medio donde existen otros agentes infecciosos y nutricionales hay por tanto dos corrientes una que aceptaría que toda miocarditis crónica chagásica y la otra que no asigna un agente infeccioso etiológico en tanto y cuanto no se evidencia el mismo.

Rudolf Jaffé en ese momento y como anteriormente señalado, desarrolla la hipótesis de la enfermedad de Chagas como un fenómeno alérgico, inmune. La lesión de corazón es la resultante de la acción del organismo contra la célula cardiaca incentivado, promovido por el parásito. La



teoría de la autoinmunidad. De acuerdo con esta hipótesis en la ausencia de parásitos intracelulares que expliquen la lesión y su progresión, la inflamación y daño progresivo serían la consecuencia de una reacción inmunitaria consecuencia de un daño de la fibra miocárdica. Ello basado en los conocimientos inmunitarios para la época y en baso a su propia experiencia. Así, Jaffé escribió, “Yo mismo he demostrado experimentalmente que en caso de difteria hay siempre lesiones musculares al principio y solamente después siguen los síntomas inflamatorios”. Más aún, “En el sentido hoy dicho las lesiones parenquimatosas no serían una parte de la inflamación sino presunción de ella. Por eso también parece igual que las lesiones fueren consecuencia de gérmenes vegetantes en el tejido mismo o de toxinas circulantes en la corriente sanguínea, o también a causa de alimentación insuficiente por lesiones circulatorias locales”. Y “en casos de bilharzia o necator en que nunca hay parásitos en el corazón mismo y en que tanto las lesiones son obra exclusiva de las toxinas.” Quizás ello guió mucho su posterior trabajo experimental en la enfermedad de Chagas.

Es así que Pifano y Benaím Pinto comienzan su artículo en 1950 diciendo: “*El problema de la Miocarditis crónica en Venezuela es bastante complejo por la circunstancia de haberse invocado diversos factores etiopatogénicos en su planteamiento.*”:

“La base etiológica de la Miocarditis crónica en Venezuela se ha estructurado sobre cuatro enfermedades crónicas de gran incidencia: Sífilis, Schistosomiasis mansoni, Anquilostomiasis y Enfermedad de Chagas. Pero existen grandes divergencias entre los investigadores con respecto a la verdadera responsabilidad etiopatogénica de estos factores. Las carencias alimenticias, especialmente falta de aporte de Complejo B, han sido consideradas por algunos como factor coadyuvante de base en la génesis de las miocardiopatías crónicas.” (Pifano F, Benaím Pinto H, 1950).

Nos describen las dos visiones y posiciones contrapuestas, la estrictamente morfológica de Rudolf Jaffé y la clínica de José Francisco Torrealba:

“Basado en un criterio estrictamente morfológico y trabajando con base estadística, Jaffé ha considerado como causas de la Miocarditis crónica, que aparece en su material de autopsias con una frecuencia de 17,5%, a la Sífilis, la Schistosomiasis mansoni y la Anquilostomiasis... En el 10% de estas miocarditis, Jaffé no encuentra comprobación anatómica de Sífilis, Bilharziosis o Anquilostomiasis. Sin negar la existencia de la Miocarditis chagásica en Venezuela, Jaffé sostiene que en su material ella es poco importante por su escasa frecuencia, expresando no poder mencionarla anatómicamente en ausencia del hallazgo de nidos leishmánicos en la fibra cardíaca.

Torrealba, en cambio considera al Schizotrypanum cruzi como agente principal de la Miocarditis crónica en Venezuela, asignando importancia secundaria a los factores arriba mencionados.”

Y sobre el mecanismo etiopatogénico de la miocarditis crónica señalan:

“La base patogénica de la Miocarditis crónica en Venezuela tampoco está suficientemente afirmada. Se ha hablado de la acción directa del parásito o de sus toxinas, se menciona una toxoalergia, se ha elaborado una hipótesis que hace intervenir un proceso de sensibilización a los productos de desintegración de la fibra miocárdica (Jaffé) y se ha insistido sobre la importancia del terreno carencial y del fenómeno metabólico en la génesis de la enfermedad.”

Es igualmente de reseñar la descripción de Pifano y Benaím Pinto sobre las observaciones morfológicas e histológicas de la miocarditis crónica por Rudolf Jaffé:

“Jaffé considera que no existe en nuestro país un cuadro anatomo-patológico específico de la Miocarditis crónica, no siéndole posible en su material el diagnóstico



etiológico del proceso por el examen aislado de la pieza anatómica. Macroscópicamente encuentra un corazón dilatado, muy flojo, y flácido; la dilatación puede afectar todas las cavidades o sólo una parte. La musculatura, ordinariamente no hipertrófica, turbia muchas veces, con aspecto de carne hervida, presenta a veces manchas grisáceas irregulares o áreas más duras formadas por tejido conjuntivo (cicatrices, callos). En las cavidades se encuentran muchas veces trombos, con alteración del endocardio parietal. Las válvulas se encuentran siempre intactas. En algunos casos existe inflamación u obliteración pericárdica. Las coronarias son normales. Histológicamente, las lesiones cambian según su grado. Algunas veces, las fibras musculares tienen degeneración grasosa, degeneración albuminosa, faltando siempre la degeneración cérica. Otras veces, las fibras se ofrecen más turbias u homogeneizadas, aunque con la estriación conservada, observándose con frecuencia edema interfibrilar. Es común la existencia de infiltraciones, sobre todo por células redondas o también de plasmazellen; se encuentran entre las fibras, pero pueden presentarse también, a veces con mayor intensidad, en las áreas subperi y subendocárdicas; a veces son muy escasas, otras muy frecuentes y acentuadas; pueden ser localizadas o difusas. Muchas veces se ve también aumento del tejido conjuntivo, en ocasiones en forma difusa, en otras formando pequeñas cicatrices o hasta verdaderos callos.”

Es a finales de la década, en 1949 que Henrique Benaim Pinto y Alberto Drayer publican independientemente sus estudios sistemáticos iniciados en 1946, (Benaim Pinto) y 1947, (Drayer), describiendo 123 xenodiagnósticos en 96 enfermos del Hospital Vargas, 42 de ellos con miocarditis crónica (43.81%). En “30 pacientes el xeno fue positivo (31.25%), teniendo miocarditis 21 de ellos; es decir, que en nuestro material 70% de los sujetos xenopositivos tenían miocarditis y que de las 42 miocarditis estudiadas 50% era xenopositivo”. En su publicación conjunta Benaim Pinto y Drayer hacen una abierta crítica: “Con este material, que es similar al autopsiado por Jaffé, este autor no asigna en sus publicaciones verdadera importancia etiológica al *S. cruzi*”. Sin embargo, señalan como “anatómicamente del tipo Fiedler, [una forma rara, idiopática y a menudo fatal de un miocarditis difusa originada por causas desconocidas, la más común se caracteriza por reacciones inflamatorias intersticiales con infiltraciones leucocitarias] a estas miocarditis se les ha asignado como etiología la sífilis, la bilharziosis, la anquilostomiasis, la enfermedad de Chagas, etc.”, haciéndose intervenir como mecanismos patogénicos la alergia y la carencia, en franca referencia al artículo de Santos Dominici en 1944. Destacan la complejidad del problema para ese entonces al describir como: “el 70% de los sujetos xeno-positivos tenía miocarditis y el 50% de las miocarditis crónicas era xenopositivo. En 1 caso se encontraron nidos leishmánicos en el miocardio. Este material se encontró mezclado con otras enfermedades distintas a la tripanosomiasis. La necatoriasis, la anemia, la glomerulonefritis, la carencia. La sífilis y la bilharziosis, son factores que deben tomarse en cuenta al hacer la interpretación de los hallazgos. Con la estadística presentada por nosotros no se puede decidir si la miocarditis observada puede referirse en todos los casos a la enfermedad de Chagas y si en los casos con xenopositivo en ella puede ser influenciada o causada por otros factores. Por el simple hecho de coexistencia de una lesión miocárdica con la enfermedad de Chagas no puede concluirse en que aquélla es la consecuencia de ésta. Tampoco es absolutamente probatorio el hallazgo de nidos leishmánicos en la fibra cardíaca. Pero todo ello cobra valor por la epidemiología, al demostrarse la frecuencia de las cardiopatías en el medio rural, donde la tripanosomiasis tiene sus dominios;...”. Y, Benaim Pinto y Drayer concluyen diciendo: “Con la estadística presentada no se puede decidir si la miocarditis observada puede referirse en todos los casos a la enfermedad de Chagas y si en los casos con xeno positivo la cardiopatía puede ser influenciada o causada por los otros factores. Aunque tiene extraordinaria importancia el hallazgo en la serie estudiada de una elevada incidencia de la positividad xenodiagnóstica, no se está autorizado a considerar todas las miocarditis crónicas como chagásicas y nuevas investigaciones son necesarias antes de poder expresar criterios etiológicos definitivos.” (Benaim Pinto H, Drayer A, 1949).

Salfelder en 1953 publicó 3 casos con miocarditis difusa crónica muy marcada donde no se observaron parásitos y descartando epidemiológicamente la infección por *T. cruzi*. Posteriormente,



en 1954 Karl Brass en Valencia expresara “Inmediatamente después de comenzar mi trabajo como Anatómo-Patólogo en el Hospital, Central de Valencia me llamó mucho la atención la gran frecuencia de miocarditis en el material autopsico” y describe sus estudios sobre “la miocarditis idiopática en el material autopsico de Valencia” y donde encuentra que la frecuencia de una miocarditis crónica de etiología desconocida (miocarditis idiopática) es sumamente alta. La frecuencia del material autopsico total alcanza a 21,9% y como “muchas veces, sólo el examen microscópico” permite este diagnóstico. Señala como la miocarditis idiopática afecta sobre todo a los agricultores provenientes de la zona rural del Campo de Carabobo y del Central Tacarigua y es menor entre la población de la ciudad de Valencia; tal y como se había señalado en Caracas. Igualmente que “en relación a la etiología, la malnutrición, la parasitosis y la sífilis no pueden ser el factor determinativo del proceso” (Brass K, 1954). Estas publicaciones y observaciones fueron interpretadas indicativas de que Rudolf Jaffé por medio de “sus observaciones y su actitud influiría durante muchos años en los demás patólogos, sobre todo los alemanes, quienes no aceptaron la etiología chagásica antes de la década del 60” (Suárez C de, 2004).

Pruebas inmunes en el diagnóstico de la infección por *T. cruzi* en la década de los 40

Los métodos y pruebas empleados a lo largo de los años para el diagnóstico de la infección por *Trypanosoma cruzi* y de la enfermedad de Chagas en un individuo para 1946 y como resumido por Mayer, Pifano y Medina eran:

IV.-Métodos para el diagnóstico de la Enfermedad de Chagas: examen.

- (1) Gota gruesa y extendido, técnicas de coloración y
- (2) Xenodiagnóstico.
- (3) Intradermorreacciones con antígenos de *S. cruzi*. Reacción de desviación del complemento (Reacción de Machado-Guerreiro).
- (4) Biopsias de ganglios, punciones viscerales.
- (5) Diagnóstico post-mortem por Viscerotomía cardiohepática (Mazza)

En 1941 y respecto de los métodos de diagnóstico, Mayer y Pifano (Nuevos métodos para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas, 1941) comentan que “el diagnóstico directo de la enfermedad de Chagas por el hallazgo de los parásitos en la sangre periférica muchas veces no se logra especialmente en casos crónicos, Por esto se ha buscado asegurar el diagnóstico por otros métodos”. Estos incluyen en xenodiagnóstico, la reacción de fijación del complemento. Señalan como el xenodiagnóstico, basado en que parásitos muy escasos se desarrollan fácilmente en reducidos alimentados en enfermos con infección latente, crónica, tiene el inconveniente que necesita habitualmente un lapso de tiempo de 30-40 días. Comentan sobre la reacción de Machado “la cual es una fijación del complemento por el suero de enfermos con un extracto de órganos de perros infectados. Esta reacción aunque positiva en los casos de Chagas, también suministra muchas veces iguales resultados en personas con otras enfermedades. También con extractos de cultivos de *Schizotrypanum cruzi* no fueron obtenidos hasta ahora resultados mejores con la reacción de fijación del complemento.

Debe tomarse en consideración, igualmente, los métodos diagnósticos empleados hasta la mitad de la década de 1950: el método directo, visualización de parásito en sangre periférica, inicialmente usado en la descripción por Enrique Tejera en 1919 y el xenodiagnóstico primeramente efectuado y usado en estudios epidemiológicos por Torrealba en 1932. La detección de anticuerpos séricos contra el *T. cruzi* fue introducida en el País por Iriarte en 1936: como



anteriormente reseñado Heberto Cuenca en 1935 cita que “La reacción de Machado ha sido practicada por primera vez en nuestro país por el distinguido investigador Dr. Iriarte, quien obtuvo antígeno del Profesor Mazza...” y en 1936, Adolfo Pons (citado por Benaim Pinto y Drayer, 1949) realiza en conjunto con David Iriarte, con antígeno remitido por Salvador Mazza de Argentina, la sero-reacción de Machado en el Hospital Vargas. En 1941 Iriarte publica sus estudios y observaciones sobre el xenodiagnóstico y la reacción de Machado Guerreiro en la Enfermedad de Chagas, 1941 y la metodología empleada fue:

“El antígeno para la reacción de Machado es con órganos de perritos (sobre todo bazo), inoculados y con fuerte infección de S. cruzi, practicando maceración en agua destilada y glicerina con 0,5% de ácido fénico. Esto se deja dos o tres días a la nevera y se toma el líquido que sobrenada que viene a ser: el antígeno. Este antígeno lo hemos usado en dilución al 1/10 o 1/20 en solución fisiológica, teniendo cuidado de no usar dosis altas que tienen acción impediendo; casi siempre debe emplearse 0,2, por que ya 0,4 puede presentar el efecto anotado. Como suero hemolítico hemos usado el anticarnero, glóbulos rojos de carnero y complemento de cobayo al 1/3. Conocidos ya el suero hemolítico y el complemento para el dosaje del antígeno se sigue el siguiente cuadro...”

Estudiaron 28 sujetos en quienes se practico el xenodiagnóstico obteniendo dos reacciones positivas. En “dos casos no hubo conclusión por la acción anticomplementaria, posiblemente del antígeno, porque está comprobado que este antígeno rápidamente presenta acción impediendo.”. Es decir, inespecificidad.

La reacción de Machado-Guerreiro, -desarrollada por César Guerreiro y Astrogildo Machado en 1913- (Guerreiro C, Machado A, 1913), es una prueba de fijación de complemento, (técnica descrita originalmente en 1901 por Bordet y en 1906 aplicada para el diagnóstico de sífilis por Wasserman, Neisser y Bruck-, un método indirecto de diagnóstico. Esta reacción serológica que detecta anticuerpos circulantes anti-*T. cruzi* usaba inicialmente como antígeno sangre y extractos de órganos de animales fuertemente infectados con *Trypanosoma cruzi*; posteriormente en 1927 se describió la prueba de fijación de complemento en la cual extractos de bazo de perritos, cachorros, infectados se usaban como antígeno. En 1936 Kelser (Kelser RA, 1936) describe la reacción de fijación de complemento usando antígenos del parásito en cultivo in vitro, técnica esta después mejorada por diversos autores. Desde sus inicios fue considerada como una técnica difícil de estandarizar, de poca estabilidad, razón y a pesar de estimarse su valor para el diagnóstico de las formas crónicas de la enfermedad de Chagas fundamentado en su alta sensibilidad, estableciendo un 97,2% de positividad en casos crónicos, parasitológicamente comprobados con una infección a *Tripanosoma cruzi* (Freitas, J. L. P. de, 1951) por la cual fue con el advenimiento de las nuevas metodologías de detección de anticuerpos reemplazada por técnicas más sencillas, de mayor sensibilidad y/o reproducibles.

Sin embargo, y a pesar de haberse efectuado desde 1944 diversos estudios en países como Brasil y Argentina con la reacción de fijación de complemento (véase Maekelt GA, 1954), no será sino a mitad de los años 1950 cuando se inicie la utilización de la reacciones serológicas para el diagnóstico y estudio epidemiológico de la enfermedad de Chagas por G. Albert Maekelt.

Un método preconizado por Pifano fue la reacción de precipitinas “practicada con la fracción de polisacárido aislada de formas de cultivo de *S. cruzi* por el método de Fuller, fue propuesta por Muñiz y Freitas en el Brasil en 1944. Representa un elemento auxiliar en el diagnóstico de la Enfermedad de Chagas en su fase inicial, ya que suministra resultados positivos prácticamente en todos los casos. En la fase crónica su valor decae mucho y el porcentaje de positividad es inferior al 20 por ciento. La técnica de la reacción es muy simple: colocar en el fondo de un tubo de vidrio de 2-3 mm de diámetro cierta cantidad de suero del enfermo y en seguida, dejar escurrir lentamente por las paredes del tubo el precipitogeno (solución stock de la fracción polisacárido). En las reacciones positivas se forma pocos minutos después, en la superficie de separación de los dos líquidos, un anillo blanquecino muy nítido.” (Pifano F, 1964).



Martin Mayer y la hipersensibilidad retardada

En 1941 Martin Mayer desarrolla y ensaya por vez primera la intradermoreacción para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas (Mayer M, Pifano C., F, 1941a, 1941b, 1946).

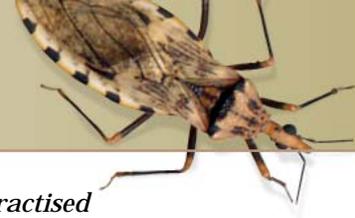
El concepto sobre reacciones alérgicas de desarrollo en la piel, intradérmicas, para esa década del siglo XX queda bien descrito por Mayer, quien establece que *“Con relación a las formas de las reacciones Intradérmicas alérgicas, es necesario diferenciar, como es sabido, dos tipos completamente distintos: 1) El tipo de una reacción inmediata de las condiciones alérgicas y 2) La reacción tardía, cuyo tipo característico es la reacción a la tuberculina.*

En la primera forma, que aparece dentro de un tiempo comprendido entre 5 hasta 20 minutos después de haber inyectado el antígeno, se encuentran la mayoría de las reacciones: rinitis causada por heno, polen de varias plantas, polvo, etc.; además, en la mayoría de las infecciones causadas por vermes, especialmente Trematodos. En la segunda forma, tardía, -cuya reacción positiva se desarrolla algunas horas después de la inyección, y llega a su máximo de intensidad al cabo de 24 y hasta 48 horas más tarde-, pertenecen también las reacciones con antígenos resultantes de varias bacterias, hongos y protozoarios de terminados, tales como *Leishmania* y *Schizotrypanum cruzi*.

Cabe recordar que el termino “alergia” no tiene para la década de 1940 un significado similar al que tiene en la actualidad. Topley en su libro *“Elementos de Inmunidad”*, edición española de 1935, nos dice sobre alergia, *“...la empleamos en un sentido extensamente aceptado, como un término indeterminado y general para comprender un grupo de reacciones caracterizadas por una reacción elevada o acelerada a un tipo particular de antígeno, independiente del resultado de daño o beneficio que la respuesta alterada confiere al sujeto alérgico.”* (Topley WW, 1935). Posteriormente, Gell y Coombs en “clasificación de las reacciones alérgicas asociadas o determinantes de la enfermedad” de su libro *“Clínica Inmunológica”* dicen: *“...el término «alergia» ...no implica un concepto preciso y definido... para designar todos aquellos estados en los cuales se observa una reacción activa en los tejidos del propio enfermo, más que un proceso fisiológico alterado...”* (Gell PGH, Coombs RRA, 1965).

Basado en las experiencias de Mayer en 1918 sobre la preparación de antígenos de *Leishmania* para pruebas de intradermoreacción por hipersensibilidad retardada en la leishmaniasis del Mediterraneo, Mayer y Pifano desarrollaron un método similar para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. La preparación del antígeno al que designaron “*Cruzín*”. En este procedimiento los *Trypanosoma cruzi* fueron obtenidos de cultivos *in vitro*: “El mejor resultado para ello lo dió el agua de condensación en medio NXN Agar. Los flagelados fueron recolectados con pipeta, lavados 3 veces con suero fisiológico, centrifugados y después el sedimento diluido con suero fisiológico fenicado a 0,5%,...”. Describieron que “Todas las seis personas en las que se realizó la prueba intradérmica “mostraron una reacción muy fuerte, desarrollándose un nódulo del tamaño de un garbanzo hasta un almendre, con marcada zona de inflamación alrededor y el acme 48 horas después de la inyección.” En pruebas cruzadas “el *Cruzín* nunca resultó en una intradermoreacción en casos de Leishmaniasis americana.” Concluyeron que “Podemos por esto concluir con bien fundada razón de todos los exámenes citados arriba en extenso, que la intradermoreacción con *Cruzín* presenta gran valor práctico para el diagnóstico de la Enfermedad de Chagas, más segura que la reacción de Machado y al menos de la misma seguridad como el xenodiagnóstico, pero dando un resultado *más rápido que éste.*” (Mayer M, Pifano F, 1941a; 1941b).

En estudios posteriores por diversos autores se describieron resultados contradictorios (revisado en Pellegino J, 1946). Pero, se utilizaron diferentes preparaciones antigénicas, fenoladas o no, se midieron distintas reacciones intradérmicas como reacción de Schwartzman y no de hipersensibilidad retardada, en poco número de sujetos o en animales experimentales, lo cual hace difícil una comparación entre los resultados reportados. Pellegrino en 1946 reportó resultados negativos en su estudio en 14 perros en diferentes estadios de la enfermedad de Chagas: 6 en fase aguda, 8 en la etapa de transición. En 5 la reacción se repitió en la fase crónica. Los antígenos y resultados fueron:



*“Two kinds of antigen were used: one, used in the intradermic reactions practised during the acute and transition stages of the disease, was prepared by utilizing forms of *S. cruzi* obtained from blood; the other, used in the intradermic reactions carried out in the chronic stage of the disease in dogs, was obtained from cultures of *S. cruzi*. 0,1 cc. of the antigen was injected intradermically into the abdominal region of dogs and the results observed at the site of injection after 1/2 hour, after 24 hours, after 48 hours and after 72 hours, were noted: In every case the intradermic reaction was negative.”*

Sin embargo, podemos observar que la preparación de los antígenos fue distinta a aquella de Mayer y Pifano en la fase crónica: *Antígeno de formas culturais de tripanosoma - Este antígeno foi obtido utilizando água de condensação de 4 tubos de cultura (Bonacci nº. 4) de Schizotrypanum cruzi. As operações seguidas na sua preparação foram exatamente as mesmas descritas para o antígeno de formas sanguícolas de tripanosoma. O resultado da contagem em cámara de Thoma foi cerca de 5 milhões por cc. Antes do uso, o antígeno foi filtrado em gaze a fim de serem retirados iragmentos de agar acaso existentes na suspensão.* El antígeno referido fue preparado de parasitos de cultivo: *“...Para a destruição dos tripanosomas, a suspensão foi submetida a três congelações sucessivas em neve carbônica. Como o antígeno assim preparado foi usado imediatamente não se empregou nenhuma substância antissética ou conservadora.”*. Podemos ver de esta manera que las observaciones experimentales de Pellegrino y aquellas de Mayer y Pifano, difieren preferentemente en el método de preparación del antígeno.

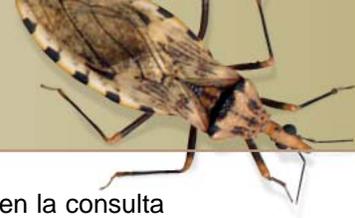
Respecto de este procedimiento diagnóstico, Pifano en 1964 escribió: “La reacción intradérmica (empleando como antígeno suspensión de formas de cultivo de *S. cruzi* en suero fisiológico fenolizado al 0,4 por ciento) y las reacciones de aglutinación no son constantes, en cuanto a su positividad y, por tanto, no se recomienda como método diagnóstico de rutina.” (Pifano F, 1964).

Metodos diagnosticos en la decada de los 50: la aplicación de la serologia

Es llamativo que en el seminal trabajo desarrollado desde 1932 hasta 1956 -salvo las experiencias realizadas por David Iriarte en los años 1930-, el diagnóstico de la enfermedad de Chagas estuviera basado en la prueba de xenodiagnóstico y no se utilizaran métodos de detección serológica de anticuerpos tal como la prueba de Machado-Guerreiro desarrollada en 1913 y de uso en Brasil y Argentina a partir de 1944. Ello gracias a las mejoras técnicas desarrolladas por Muniz y colaboradores (véase Maekelt GA, 1956). En 1956 Scorza y colaboradores implementaran la técnica del “dye-test” y métodos como difusión en gel de agar e inmunofluorescencia serán desarrollados para la detección de anticuerpos séricos contra el *T. cruzi* en el inicio de la década de los 1960.

Hasta 1950 se reconocía que aun cuando se habían diagnosticado desde 1919 menos de 500 casos de la enfermedad de Chagas esta era una dolencia ampliamente distribuida en el Territorio de Venezuela, asociada epidemiológicamente al medio y vivienda rural, el campesinado y los hábitos de vida domiciliarios del vector. Todo ello en gran medida debido a la capacidad de observación e interpretación de los hechos de la naturaleza y de esta como laboratorio de experimentación y fuente conocimientos, de José Francisco Torrealba.

A pesar de ello, en Caracas hasta el fin de 1949 e inicios de la década de 1950, la enfermedad de Chagas era una enfermedad prácticamente desconocida, de muy rara descripción. Aun cuando la miocarditis crónica era una entidad frecuente clínica y anatomopatológicamente, esta era atribuida principalmente a infecciones por *Schistosoma mansoni*, *Necator americanus* de elevada frecuencia en la población o a carencias nutricionales como el beri-beri. Existía, sin embargo, un elevado porcentaje de miocarditis crónica “inespecífica”, es decir, de causa desconocida o no



precisada o imputable. Más aún, era diagnosticada en las salas del hospital pero no en la consulta privada de los médicos. O sea, en la población rural o migrante del campo a la ciudad, pero no en el caraqueño propiamente dicho.

Década de 1950 y la serología: Goetz Albert Maekelt

Para mediados de los años 1950 los procedimientos de laboratorio utilizados en la detección de la respuesta inmunológica humoral, anticuerpos séricos, en el huésped de la infección por el *Trypanosoma cruzi* fueron revisados así como su interpretación y el valor de los métodos para el diagnóstico de la forma crónica del mal de Chagas por Maekelt en 1957 y consistentes en:

III) Métodos serológicos para comprobar anticuerpos en el suero del paciente o del cadáver y reacciones alérgicas.

1) La reacción de precipitación (Muniz-Freitas) con uso de una fracción polisacárida de cultivos de tripanosoma cruzi como precipitólogo en sueros de pacientes con la forma aguda.

2) La prueba de aglutinación indirecta de tripanosoma en la misma. Una prueba de antiglobulina de Coombs, según Nussenzweig en sueros de pacientes con formas crónicas del mal de Chagas

3) La prueba de hemólisis condicionada de Muniz

4) La reacción de Sabin Feldman, según Scorza y col. una reacción de la adsorción de un colorante en tripanosomas de cultivos

5) La reacción de fijación del complemento para el diagnóstico de formas crónicas del mal de Chagas, según Machado Guerreiro de Freitas con empleo de un antígeno de tripanosoma cruzi.

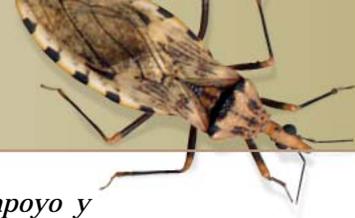
6) La intradermoreacción (Pifano)

Señalando igualmente como “hoy existen extensas publicaciones en diferentes países de América del Sur, sobre la RFC y muestran crecientemente la gran importancia de la enfermedad de Chagas en este Continente”; y da 43 citas bibliográficas de tales publicaciones hasta ese año de 1957 (Maekelt GS, 1957).

Como anteriormente señalado, no es sino en los últimos años de la década de 1950 cuando se inicia en Venezuela la utilización de las reacciones serológicas para el diagnóstico y estudio epidemiológico de la enfermedad de Chagas. G.A. Maekelt primero en el Hospital Central de Valencia y posteriormente en el Hospital Vargas y el Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela, efectúa los primeros trabajos tanto de diagnóstico, epidemiológicos y de tamizaje en bancos de sangre de anticuerpos contra *T. cruzi*.

Alberto Maekelt, quien había trabajado en Hamburgo como profesor asistente, llega a Venezuela en abril del año 1952 contratado por el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social como especialista en Medicina Interna, y para dirigir el Servicio de Laboratorios del Hospital Central de Valencia, Estado Carabobo. Su observación en ese momento y según sus propias palabras fue:

“En el Servicio de Medicina Interna del Hospital Central de Valencia, de un 60% a un 80% de las camas eran ocupadas con casos graves de enfermedades cardíacas que para el momento eran definidas como microcardiopatías crónicas ideopáticas. Al revisar las publicaciones de Brasil, Argentina y Chile, se sospechaba que se trataba de una etiología parasitaria conocida como enfermedad de Chagas. Esta fue la principal razón que motivó al doctor Maekelt para dedicarse a la investigación. “Me empecé en



confirmar la etiología verdadera de esas cardiopatías. Logré, con gran apoyo y preocupación del Dr. García Maldonado, obtener en 1954 una beca para Brasil, con el fin de estudiar el diagnóstico inmunológico y parasitológico de la enfermedad de Chagas en la Universidad de Riberão Preto”.

(<http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeQuince/Personaje/ArchivosHTML/nuevosretos.htm>).

“Por estímulo del señor Prof. Dr. Torrealba, a uno de nosotros (M). nos fué otorgado por el señor Ministro de Sanidad y Asistencia Social un estudio de 3 meses del diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Chagas en el Brasil, con gran comprensión e interés de la dirección de la división de Hospitales, señor Dr. García Maldonado y la dirección del Hospital Central de Valencia. Dr. Arreaza Colina y Dr. Fabián de Jesús Díaz, a los cuales tenemos que expresar nuestro profundo agradecimiento.

Así se estableció con gran ayuda de la dirección del Hospital Central de Valencia, en el laboratorio de este Hospital, una Sección de Chagas. La RFC para esta enfermedad fué realizada así por primera vez en un laboratorio clínico de rutina en Venezuela.” (Maekelt GA, 1956).

Perspectiva en los 1950

Félix Pifano analizó hasta finales de 1958 un total de 1.876 casos de enfermedad de Chagas comprobados parasitológicamente en el curso de 23 años de sus investigaciones, de los cuales 180 fueron observados en fase aguda y 1696 en fase crónica. Estimo que 500.000 de un total de cerca de 7 millones de venezolanos estaban infectados por el *Trypanosoma cruzi*, con prevalencias de hasta un 45% en algunos lugares rurales y con un 10% de daño miocárdico en diferentes grados evolutivos (Díaz Vazquez A, 1960). El índice de miocardiopatía chagásica fue estimado como el 50% en la gente infectada, y el 20% de la población rural en su totalidad (Pifano, F, 1960). El *Rhodnius prolixus* se describió como extensamente distribuido en el 57% de los municipios en 22 de los 23 estados, a menudo en densidades muy altas dentro de casas (Cova García P, Suárez O, 1959).

Se ha de tomar en consideración, en el marco de la discusión de la etiología en Venezuela de la miocarditis crónica o “*miocarditis nostra*”, a finales de la década de 1940 e inicios de la 1950, que si bien Torrealba y Pifano habían clara y firmemente establecido la existencia de la tripanosomiasis americana en el hombre del medio rural de Venezuela, había conocimiento por adquirir, interrogantes por resolver y preguntas sin contestar. Así, se habría de tomar en consideración lo siguiente:

1. *El hombre del medio rural.* Las características sociales, sanitarias y médicas y del medio rural venezolano en general y del campesino venezolano en particular, en las décadas 1930 y 1940 (véase Torrealba JF, 19XX; Mayer M et al., 1946). Para Torrealba las grandes pestes rurales eran paludismo, hemoglobinuria, enfermedad de Chagas, anquilostomiasis, leishmaniasis, disenterías, úlcera tropical, buba treponémica o pian, carate, elefanciasis de los Árabes, pulmonía tropical, etc., etc. Ello en un fondo de malnutrición y analfabetismo.

La existencia del vector, el chipo, y de triatominos infectados y con hábitat en el rancho con techo de paja donde vive el campesino se reconoce en la mayor partes del País como lo expresa Torrealba en 1944 “En casi todo el territorio del País está comprobado, en las chozas, el trasmisor de la Enfermedad de Chagas, y con esta particularidad notable: que sube en las montañas adonde no llegan los transmisores del Paludismo.”. Su presencia había sido encontrada en los Estados Anzoátegui, Estado Carabobo, Estado Yaracuy, Cojedes, Portuguesa, Barinas, Miranda, Falcón, Apure Estado Monagos, Sucre Nueva Esparta, Táchira, Mérida y Trujillo (Torrealba, JF, 1944). Si bien la vivienda rural, el rancho, es construida de paredes de bahareque (palos entretrejidados con



cañas y barro) y techo de hojas de palma, la vivienda de Caracas, aun en las fotografías del siglo XIX, esta compuesta de techos de tejas. Ello estableciendo una gran diferencia epidemiológica.

2. *Las infecciones y el corazón.* En este ambiente de enfermedades infecciosas y carencias nutricionales, cabe mencionar a Puigbo quien en su revisión sobre enfermedad de Chagas escribe: “El miocardio es una estructura del corazón susceptible a una multiplicidad de agentes etiológicos, de tipo viral, bacteriano, rickettsioso, espiroquetósico, micóticos, parasitarios. De hecho, cualquier agente infeccioso puede provocar un proceso inflamatorio del miocardio.” Más aún, es bien conocido, aun en la actualidad, que tres enfermedades causan no sólo lesión, degeneración, de la célula del miocardio, aunque sea la presencia de un infiltrado celular inflamatorio aparte de la sífilis, bilharzia (Cheever AW, 1978, 1987; Morris W, 1997), la deficiencia de tiamina o beri-beri (Kawano H et al., 2005) además la anquilostomiasis y la amebiasis. Así, por ejemplo la existencia del beriberi en Venezuela, fue reconocida por Jaffé (Jaffé R, Neuburger K, 1944) sobre material de autopsia: corazones dilatados sin lesiones microscópicas; degeneración de la fibra con infiltraciones en el conjuntivo, con granulaciones y cicatrices, dando un aspecto indiferenciable de la miocarditis crónica.

Estos y los anteriores factores, aislados o superpuestos como ya hemos visto y anteriormente descrito, habrían de complicar el diagnóstico histopatológico de la enfermedad chagásica crónica entre las miocardiopatías crónicas en Venezuela.

3. *Ausencia del parásito intracelular.* La ausencia de evidencia histopatológica, microscópica, del agente etiopatogénico de la enfermedad de Chagas, el *Trypanosoma cruzi*, en la fase crónica de la enfermedad como anteriormente descrito y Apéndice 2.

Debe tomarse en cuenta la ausencia de evidencia histopatológica de parásitos o los nidos leishmánicos del *T. cruzi*, en las fibras miocárdicas en su búsqueda en el material de las miocarditis crónicas de Caracas estudiado por Jaffé y por O'Daly. En 1949 Luís M. Carbonell estudio de manera más detenida muestras de tejido de corazón de 5 sujetos “cuatro de los cuales tenían un xeno-diagnóstico positivo y el otro una epidemiología marcada para enfermedad de Chagas con xeno-diagnóstico negativo.”, y quienes era “agricultores, naturales de regiones donde se han diagnosticado casos de enfermedad de Chagas, estableciéndose claramente al interrogatorio el haber vivido en ranchos de paja y ser picados repetidas veces por reduvideos”; los síntomas de ingreso fueron generalmente los de una insuficiencia cardíaca. De cada corazón se estudiaron de 400 a 500 cortes de diversas partes. Todos los casos estudiados presentaban miocarditis crónica, pero sólo en uno se observaron nidos leishmánicos. Al afirmar Carbonell “Indudablemente que no podemos achacar a la enfermedad de Chagas todas las lesiones encontradas, ya que en algunos casos había otros factores a los cuales se les podía achacar las lesiones miocárdicas”, concluyó que microscópicamente, si no se encuentra el parásito, no se puede afirmar la etiología de la miocarditis y que el encontrar parásitos en los corazones con miocarditis chagásica es difícil, no pudiendo este procedimiento recomendarse como rutina (Carbonell L.; 1949). Pero si concluyo que “pero establecemos que la distribución de las lesiones miocárdicas en el corazón podrán dar luz sobre el asunto.” Benaim Pinto y Drayer en el estudio anteriormente reseñado en 96 enfermos, de los 42 tenían miocarditis crónica sólo en un caso, el estudiado por Carbonell, se encontraron nidos leishmánicos en el miocardio (Benaim Pinto H, Drayer A, 1949).

4. *Alta frecuencia de infección por T. cruzi.* La alta frecuencia de infección por *Trypanosoma cruzi* en el hombre del medio rural por medio del xenodiagnóstico. Veinticinco por ciento en su primera y preliminar descripción en Zaraza, 1933. La importancia epidemiológica de la enfermedad de Chagas quedo sustentada en las observaciones de Torrealba, el vector, el mecanismo de transmisión y su hábitat en la casa del campesino, y el reservorio animal. Esta frecuencia llevo a Torrealba a plantear en 1939: “Por estas razones pienso que la Tripanosomosis de América o Mal de Chagas tiene gran responsabilidad en la tan alta mortalidad en el Distrito Zaraza junto con el Paludismo, la Anquilostomosis, la Amibiosis, la Tuberculosis, la Sífilis, etc.” (Torrealba JF, 1939). Iriarte expreso “Gran parte de las cardiopatías de los Llanos y que vienen a menudo a Caracas en solicitud de tratamiento, no serán muy probablemente otra cosa que las secuelas producidas por el *S. cruzi*.” (Iriarte D, 1937).



5. *Definición y características de la miocarditis.* En su artículo "consideraciones sobre la patogenia de la miocarditis", Rudolf Jaffé además de tratar sobre la etiopatogenia de la forma crónica de esta enfermedad, expresa sus ideas de que "la inflamación del miocardio, la miocarditis, puede ser dividida solamente en dos grupos: miocarditis producida por gérmenes que viven dentro del miocardio y un segundo grupo que comprendería todos los casos en que no se encuentran gérmenes en el miocardio y el cual podía ser dividido en dos subgrupos, las miocarditis producidas por toxinas, y la miocarditis producida por alergia. Refiere que "en casos de bilharzia o necator en que nunca hay parásitos en el corazón mismo y en que tanto las lesiones son obra exclusiva de las toxinas." Quizás ello guió mucho su posterior trabajo experimental en la enfermedad de Chagas y el cual será presentado en capítulo aparte.

Esta publicación de Jaffé recibió una fuerte crítica por parte del bien conocido investigador y autoridad argentina sobre el tema de la enfermedad de Chagas Salvador Mazza, quien en 1939 escribió:

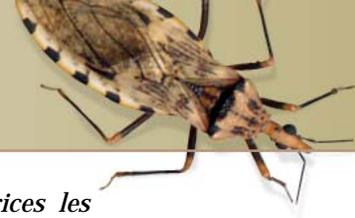
S. Mazza y M. E. Jorg (Mazza S, Jorge ME. Diferencias anatomopatológicas entre carditis reumática y carditis de la enfermedad de Chagas. MEPR, Public. N° 42, p. 74, Nota p. 94; Buenos Aires, 1939), desde 1939, habían escrito: "Efectivamente, resulta incomprensible como autores, tal Jaffé E. (Bol. de los Hosp., Caracas, 36,3, p. 112, 1937), no incluyan entre diagnósticos anatomopatológicos diferenciales de casos estudiados por él, la enfermedad de Chagas, que seguramente tiene más difusión en Venezuela que en Argentina, como parece derivarse de las investigaciones que allí realizan varios médicos (aunque algunos de ellos en forma ciertamente precaria y que poco contribuye al adelanto del conocimiento de la esquizotripanosis). El desconocimiento de la enfermedad de Chagas, de existencia ya no discutida y de letalidad innegable, obliga a autores carentes de información a buscar otros diagnósticos para casos clínicos o para el material de necropsia o biopsia proveniente de enfermos ignorados de esquizotripanosis. Por ello es que, habiendo rotulado esos casos como miocarditis aislada difusa o términos imprecisos semejantes, a veces aun peor, como reumatismo o como miocarditis por ankylostoma, ciertos autores insisten en pasar por alto la enfermedad de Chagas." (citado en Benaim Pinto H, Drayer A, 1949).

Criticas estas realizadas cuando el conocimiento de la enfermedad en Venezuela era todavía precario y básicamente limitado a las, aun, relativamente limitadas observaciones de Torrealba hasta 1939, y no existía en ningún caso aún el concepto de los criterios clínicos definitivos o antecedentes epidemiológicos en la formulación de un posible diagnóstico de miocarditis crónica debida a tripanosomiasis americana. Más bien diera la impresión, que para Mazza en la ausencia de esta información, de un procedimiento como xenodiagnóstico o serología o de la visualización del parásito, debía llamarse miocarditis crónica chagásica a todo proceso inflamatorio donde no existiera una etiología conocida o demostrable. En este sentido, debe mencionarse lo escrito por Jaffé en 1944 y en clara alusión a Mazza: "las lesiones de miocarditis crónica no son específicas, y de ninguna manera sugieren la etiología, y permiten una clasificación en varios subgrupos". Más aún confiesa su poca experiencia acerca de esta enfermedad: "He tenido muy pocas oportunidades de observar histológicamente la miocarditis de la enfermedad de Chagas, ya que ésta ocurre sólo en distritos limitados de Venezuela" y añade que "sin los datos clínicos y el hallazgo de parásitos, el diagnóstico; no parece posible" (Jaffé R, 1944).

Es igualmente interesante citar a José Antonio O'Daly en su trabajo sobre sífilis cardiovascular publicado en 1943:

"Es mas importante referirnos al criterio base de diagnóstico microscópico pues en este punto las opiniones varían con mas frecuencia.

Tomamos como miocarditis los casos en que encontramos un proceso inflamatorio activo consistente en la asociación de lesiones de fibra, necrosis, infiltrados y cicatrices es decir dando el aspecto de una inflamación crónica. En los casos en que



solo había degeneración grasosa, o ligeras infiltraciones o escasas cicatrices les dimos su designación correspondiente como se verá en el cuadro de casos.

No queremos entrar en detalles descriptivos de estas lesiones porque tenemos la convicción que eso no es de mayor importancia ya que casi todos los autores están de acuerdo en que salvo raras excepciones (ej. nódulos Aschoff) el miocardio no reacciona de manera específica, a las causales de miocarditis, perdiendo su valor el método únicamente morfomicroscópico.” (O’Daly JA, 1943).

6. *Otras observaciones histopatológicas.* Otras observaciones anatómicas e histopatológicas fueron igualmente publicadas. Salfelder en 1953 publicó 3 casos con miocarditis difusa crónica muy marcada donde no se observaron parásitos y descartando epidemiológicamente la infección por *T. cruzi*. Posteriormente, en 1954 Karl Brass en Valencia expresara “Inmediatamente después de comenzar mi trabajo como Anatómico-Patólogo en el Hospital, Central de Valencia me llamó mucho la atención la gran frecuencia de miocarditis en el material autopsico” y describe sus estudios sobre “la miocarditis idiopática en el material autopsico de Valencia” y donde encuentra que la frecuencia de una miocarditis crónica de etiología desconocida (miocarditis idiopática) es sumamente alta. La frecuencia del material autopsico total alcanza a 21,9% y como “muchas veces, sólo el examen microscópico” permite este diagnóstico. Señala como la miocarditis idiopática afecta sobre todo a los agricultores provenientes de la zona rural del Campo de Carabobo y del Central Tacarigua y es menor entre la población de la ciudad de Valencia; tal y como se había señalado en Caracas. Igualmente que “en relación a la etiología, la malnutrición, la parasitosis y la sífilis no pueden ser el factor determinativo del proceso” (Brass K, 1954). Estas publicaciones y observaciones fueron interpretadas indicativas de que Rudolf Jaffé por medio de “sus observaciones y su actitud influiría durante muchos años en los demás patólogos, sobre todo los alemanes, quienes no aceptaron la etiología chagásica antes de la década del 60” (Suárez C de, 2004). Podemos ver como el mismo Brass en 1960 escribió: “quiero fijar mi opinión con pocas palabras: Creo que la mayor parte - digamos un 90%- de nuestros casos de miocarditis crónica son de etiología chagásica. Es decir, el factor determinante de la enfermedad es el *Tripanosoma cruzi*.” (Brass K, 1960).

La dificultad de la observación del parásito en el miocardio en la fase crónica de la infección puede verse reflejada en las palabras del mismo Brass también en 1960: “En principio esta búsqueda es una cosa -simple y sencilla; lo que para nosotros -creo que puedo hablar para todos los patólogos venezolanos- es imposible, no por el no saber, sino por la sobrecarga con trabajos rutinarios, es la labor técnica, la elaboración de mil y mil cortes histológicos y su revisión correspondiente por falta de tiempo y de personal.” (Brass K, 1960). Puede, además, visualizarse mejor con el hecho que para encontrar el parásito sean necesarios 500 cortes o más de corazón por caso (Köberle F, 1964). Con el trabajo de Claudia Blandenier de Suárez en 1976 “quedo parcialmente demostrado, que en los casos de miocarditis crónica con características clínico-patológicas definidas para la enfermedad de Chagas, si existía el agente causal, pero que había que buscarlo más minuciosamente y con mayor número de cortes, el cual nunca sobrepasaba de 40 o 50 por corazón” (Suárez C de, 2004).

Década de 1950 y la serología: la primera descripción de portadores chagásicos en donantes de sangre en Venezuela

Como anteriormente descrito, los métodos y pruebas empleados a lo largo de los años para el diagnóstico de la infección por *Trypanosoma cruzi* y de la enfermedad de Chagas en un individuo hasta la segunda mitad de los años 1950 eran el diagnóstico directo de la enfermedad de Chagas por el hallazgo de los parásitos en la sangre periférica, el cual no se logra especialmente en casos crónicos y el xenodiagnóstico. El método de detección de anticuerpos séricos por la reacción de fijación del complemento, aunque positiva en los casos de Chagas, mostraba inespecificidad por su



positividad “en personas con otras enfermedades” e independiente de la preparación de antígeno, extracto de órgano infectado o extractos de cultivos de *T. cruzi* (Mayer M, Pifano F, 1941). Estos conceptos cambiaran con el desarrollo de una mejor especificidad y mayor reproductibilidad y fiabilidad de la prueba por Muniz y colaboradores a partir de 1943 y su desarrollo de rutina en Venezuela por Alberto Maekelt a partir de 1954. Maekelt inicia su labor sobre la serología de la enfermedad de Chagas en el Hospital Central de Valencia.

G. Albert Maekelt, luego de sus estudios en Brasil, regresa a Venezuela y describe por primera vez la existencia de portadores chagásicos en los donantes de sangre (Maekelt GA, 1954), realiza junto con Torrealba el primer estudio epidemiológico empleando la serología en internos de la Penitenciaría General de Venezuela (Torrealba JF et al., 1958) y confirma la presencia de anticuerpos específicos contra el *Trypanosoma cruzi* en los casos de miocardiopatías crónicas (Maekelt GA, López JE, 1956; Maekelt GA, 1959).

En el primer estudio serológico sobre la enfermedad de Chagas, Maekelt describe los materiales y métodos utilizados:

“Después del aislamiento y el cultivo de una cepa venezolana de tripanosoma cruzi de la sangre de una paciente con un síndrome agudo de la enfermedad de Chagas, nos fué posible cultivar este tripanosoma en masa y de preparar un polvo seco de sustancia pura de los cuerpos de este tripanosoma. Este polvo nos sirvió para la preparación de un antígeno, según Freitas (13, 17), como lo están efectuando en la facultad de medicina de Sao Pauto y de Ribeirão Preto del Brasil. Para obtener también títulos internacionalmente reconocidos y comprobables. Además por eso, la reacción nos ofreció garantía de igual sensibilidad alta.

Fueron examinados los sueros de los pacientes hospitalizados en tos servicios de medicina del Hospital Central de Valencia sin selección.

RESULTADOS

1) De 100 sueros no seleccionados de pacientes adultos, hospitalizados en los servicios de medicina interna del Hospital Central de Valencia, mostraron 37 una RFC positiva

2) De los 37 pacientes seropositivos para Chagas, tenían 22 una cardiopatía, seguramente no causada por otras enfermedades cardiovasculares.

3) El estudio de los 100 casos resultó, que entre estos pacientes 52 tenían una cardiopatía. Con ayuda ele la RFC nos fué posible, entre estas 52 cardiopatías, establecer el diagnóstico como enfermedad de Chagas en 26 casos, como miocarditis crónica chagásica única o en concordancia con otras cardiopatías.

13. Freitas, J. L. P. de Almeida, J. G. - Nova técnica de fixação do complemento para molestia de chagas. Reação quantitativa con antígeno gelificado de cultivos de Tripanosorna cruzi. - O. Hospital, Junho de 1949, 787-800,

17. Freitas, J.L.P. de. - Reacção de fixação do complemento para diagnostico da molestia de Chagas pela técnica quantitativa. Arquivos de Higiene e Saúde Pública. - Año (Vol.) XVI, 1951, 48. 5594 (y Comunicación personal).

Una descripción completa del método utilizado para la preparación de antígeno fue descrita por Maekelt (Maekelt GA, 1960), pero especialmente en su artículo sobre el diagnóstico de la laboratorio de la tripanosomiasis americana publicado en 1964. El antígeno de *T. cruzi* así preparado es usado en reportes recientes de estudios epidemiológicos de seroprevalencia y frecuencia de la infección en Venezuela (Felicangelli MD et al., 2007).

En 1959 Makelt en el Hospital Central de Valencia publica sus estudios sobre la aplicación de la técnica de fijación de complemento en más de 2000 muestras de suero, artículo del cual por su interés histórico, reproducimos su resumen:



“RESUMEN

A base de una experiencia de más de 2.000 RFC para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas, se refieren sobre el empleo de esta reacción en un material de: sueros de pacientes hospitalizados, cadáveres, donantes de sangre, recién nacidos y personas de un otro Estado (Guárico).

1.- Se examinaron detalladamente, por métodos clínicos y por la RFC, 200 pacientes no seleccionados de medicina interna. Se encontró un alto porcentaje de una miocarditis crónica, entre los casos con serorreacciones positivas para el mal de Chagas; ante todo en el grupo de edades de 30 a 40 años.

2.- Por exámenes de 381 sueros de cadáveres, se encontró alta concordancia de reacciones positivas con el cuadro histopatológico de una miocarditis crónica. Por primera vez, se calcula la sensibilidad y la especificidad de la RFC en base del cuadro histopatológico del miocardio.

3.- Entre 449 donantes de sangre, se encontró un 12% de seropositividad para el mal de Chagas.

4.- A base de resultados de exámenes de sangre del cordón umbilical de recién nacidos, se señaló la transmisión de anticuerpos a través de la placenta al niño en 12 casos.

5.- Se mostró que también en otro Estado del país, se encontró serorreacciones positivas, lo que indica la importancia de esta dolencia en diferentes regiones, que ya ha sido demostrado por métodos parasitológicos.” (Maekelt GA, 1959).

De sus estudios, Maekelt describe:

“Por nuestras investigaciones serológicas hemos podido comprobar una alta incidencia de seropositividad para el mal de Chagas dentro del material de enfermos de los Servicios de Medicina Interna del Hospital Central de Valencia. La alta sensibilidad y especificidad de la reacción, según De Freitas, la verificamos en casos parasitológicamente comprobados y en casos muertos de miocarditis crónica. Alta concordancia entre la seropositividad y la miocarditis crónica en sueros de muertos y de enfermos hemos señalado en las Jornadas de Anatomía Patológica y de la Salud Pública del presente año, demostrando también el cardiotropismo del tripanosoma cruzi en nuestra área endémica (Maekelt, G. A.; López, J. E, 1956; Maekelt, G. A.: 1957; Brass, K.; Maekelt, G. A.: Estudio comparativo de la histopatología miocárdica y de la reacción de fijación del complemento (Guerreiro-Machado-Freitas).” V Jornadas de la Sociedad Venezolana de Anatomía Patológica, en Valencia, Venezuela, 30 de enero de 1957; Maekelt, GA, Archiv. Venezol. Med. Trop. y Parasitol., 1957)

y cuyos resultados como reseñados por Lopez y Maekelt, fueron:

“...comprobamos un alto porcentaje (25%) de seropositividad para el Mal de Chagas en 582 pacientes de los servicios de medicina del Hospital Central (12). Encontramos alta concordancia, entre la Miocarditis Crónica y una serorreacción positiva: en más de 94% entre 200 pacientes detalladamente bien estudiados (11) y en 381 sueros no seleccionados en cadáveres, encontramos alta concordancia entre el cuadro histopatológico de una Miocarditis Crónica y una seropositividad para el Mal de Chagas (Lopez JE, Maekelt GA, 1960).

Junto con Torrealba en 1958, Maekelt estudia 62 internos de la Penitenciaría General de Venezuela (Torrealba JF et al., 1958) y como anteriormente reseñado. Jose Enrique Lopez y GA



Maekelt en el Hospital Central de Valencia en 1960 publican sus estudios sobre la reacción de fijación del complemento en miocarditis crónica chagásica *pura* describiendo: “De un total de 40 Reacciones de Fijación de Complemento practicadas en este material de 61 pacientes de Miocarditis Crónica *pura*, 39 (97%), mostraron positividad para el Mal de Chagas; mientras que en el material de 41 Xenodiagnósticos practicados, nos fue posible demostrar el germen patógeno sólo en 21 casos (51%).” (López JE, Maekelt GA, 1960).

Con esta introducción en Venezuela, a sugerencia y promoción de José Francisco Torrealba (López JE, Maekelt GA, 1960; Maekelt GA, 1956; 1957), de los procedimientos serológicos:

Expreso mi agradecimiento al Prof. Dr. TORREALBA por el estímulo dado al Dr. GARCIA MALDONADO Director del Inst. de Hospitales de SAS, para que me enviaran al Brasil, a seguir curso de especialización sobre el diagnóstico del mal de Chagas. Maekelt GA, 1957)

Los estudios y observaciones de Maekelt y de López y Maekelt sientan las bases del diagnóstico por método inmunológico, serología, en Venezuela y cambian la metodología de la definición de la miocarditis crónica chagásica. Se establece como el “diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Chagas puede establecerse por dos procedimientos: 1) Comprobando la presencia del *Schizotrypanum cruzi* en el organismo humano: Diagnóstico parasitológico, o 2) Demostrando la existencia de fenómenos inmunológicos resultantes del complejo reacciona1 huésped-parásito: Diagnóstico serológico.” (Pifano C, F et al., 1960). Ello indica un cambio conceptual bastante sustancial y que llevara, no sólo a un mejor conocimiento no sólo de la enfermedad de Chagas, sino también de la miocarditis crónica, en Venezuela. Se asiste a partir de esos años a que el criterio diagnóstico de enfermedad de Chagas pasa a basarse en la reacción inmunitaria del hospedador y como detectada por anticuerpos séricos en el laboratorio.

La reacción de fijación de complemento o prueba de Machado Guerreiro para la detección de anticuerpos circulantes contra *T. cruzi* ha sido reemplazada por técnicas más sensibles, sencillas y reproducibles, -tal como el ELISA-, pero fundamentalmente más específicas. Así, la mayoría de las reacciones serológicas convencionales utilizan extractos completos de epimastigotes en cultivo que permiten la detección de los anticuerpos contra los estadios infecciosos; y que han demostrado ser bastante sensibles para ser utilizados como en los bancos de sangre (Aché A, 1993) y estudios epidemiológicos (Felicangelli MD et al., 2007). Se estima, sin embargo, que la metodología es muy difícil de estandarizar, puesto que estas clases de antígenos están constituidas por mezclas complejas en gran parte indefinidas, y de proporcionar con frecuencia resultados falso-positivos o indeterminados.

Debe, además, tenerse en cuenta la bien conocida existencia de una reactividad cruzada de varios componentes de estas mezclas del antígeno con los sueros de los pacientes infectados con los organismos filogenéticamente relacionados, tales como *Leishmania* spp. o *Trypanosoma rangeli*, lo cual conduce con frecuencia a una diagnosis incorrecta (Araujo FG. 1986; Camargo ME et al., 1986; Saez-Alquezar, A et al., 1997). Debe mencionarse, por consiguiente, que para superar este problema, muchos autores han propuesto y se busca utilizar antígenos de membrana o excretados/secretados, purificados o recombinantes, incrementando así tanto la especificidad como la sensibilidad de la técnica (da Silveira, JF et al., 2001).

Los años 1960: la epidemiología y la anatomopatológica, Jose A. Suarez, Juan J. Puigbo



Anatomopatológicamente, podemos ver como Karl Brass en Valencia, en 1960 escribió: “quiero fijar mi opinión con pocas palabras: Creo que la mayor parte -digamos un 90%- de nuestros casos de miocarditis crónica son de etiología chagásica. Es decir, el factor determinante de la enfermedad es el *Tripanosoma cruzi*.” (Brass K, 1960).

La dificultad de la observación del parásito en el miocardio en la fase crónica de la infección puede verse reflejada en las palabras del mismo Brass también en 1960 “En principio esta búsqueda es una cosa -simple y sencilla; lo que para nosotros -creo que puedo hablar para todos los patólogos venezolanos- es imposible, no por el no saber, sino por la sobrecarga con trabajos rutinarios, es la labor técnica, la elaboración de mil y mil cortes histológicos y su revisión correspondiente por falta de tiempo y de personal. (Brass K, 1960). Puede, además, visualizarse mejor con el hecho que se estimó que para encontrar el parásito fueran necesarios 500 cortes o más de corazón por caso (Koberle F, 1964).

En 1959 Blas Bruni Celli y colaboradores en una revisión que abarcó un lapso de cinco años, en 1285 autopsias consecutivas, practicadas desde 1-1-55 hasta el 30-4-59, registran una frecuencia de cuarenta y dos casos (3,2%) de miocardiopatía crónica en el Hospital Vargas de Caracas. Sólo en uno de esos casos se visualizó nido de leishmanias (Bruni Celli B et al., 1958). Las lesiones observadas fueron:

Macroscópicamente los hallazgos más característicos son: aumento de tamaño y de peso, forma globulosa, consistencia, flácida, dilatación de las cavidades, adelgazamiento de la punta con fibrosis, presencia de pequeñas cicatrices en el miocardio, trombosis intracardiacas; particularmente de aurícula derecha y ventrículo izquierdo, accidentes embólicos en pulmón y riñón.

Microscópicamente los hallazgos más característicos son: fibrosis, edema intersticial, amputación de fibras miocárdicas, degeneración cérea e hialinización de fibras, infiltración inflamatoria crónica (linfocitos, plasmocitos, histiocitos). Uno solo de los 42 casos presentó nido de leishmanias en fibra miocárdica. Otro de ellos presentó infiltración de tipo granulomatoso.

Finalmente, en ese año de 1959 se publicaran las primeras observaciones de “casos puros” de miocardiopatía crónica chagásica en el Hospital Vargas de Caracas por Morales Rojas y colaboradores con estudio clínico, electrocardiográfico, radiológico (69) con comprobación anatomopatológica en 20 de ellos. En todos existió el antecedente epidemiológico de procedencia de zonas infectadas y de vivienda en “ranchos de paja y bahareque”, de picadura reduvídeos y “en 100 casos se practicó la reacción Machado-Guerreiro, con resultado positivo, habiéndose comprobado la parasitemia en 26 de ellos, por el xeno-diagnóstico” (Morales Rojas G et al., 1959). Se asiste así al primer estudio donde el elemento diagnóstico viene dado por la detección de anticuerpos séricos contra el *T. cruzi*.

En 1960, López y Maekelt publican sus pioneros estudios sobre la miocarditis crónica chagásica en adultos sobre la base de una comprobación por serología y parasitología, haciendo una “descripción clínica de casos puros de miocarditis crónica chagásica sin asociación con otras enfermedades” y en la cual describen los primeros casos clínica y cardiológicamente de enfermedad de Chagas, con “un cuadro histopatológico de inflamación y cicatrización difusa, hipertrofia y dilatación; con un cuadro epidemiológico, generalmente de campesinos, oriundos de viviendas primitivas, con antecedentes chagásicos positivos”; (López JE, Maekelt GA, 1960).

En 1965 Manuel S. Mijares publica sus estudios sobre la anatomía patológica de la miocarditis crónica chagásica. Observa que “de 2.152 autopsias consecutivas, realizadas en el Hospital Vargas de Caracas durante un período de 6 años, comprendido entre el 19 de enero de 1958 y el 31 de diciembre de 1963. Se obtuvieron así 130 casos, que representan el 6.2% del total del material...”. Los siguientes criterios para considerar como miocarditis crónica chagásica fueron:

- 1) Que el caso autopsiado tenga epidemiología positiva para Chagas.
- 2) Que la clínica sea compatible con la enfermedad.
- 3) Que los exámenes complementarios



como la electrocardiografía y la radiología sean compatibles. 4) Que tenga una serología positiva para Chagas, y a falta de ésta, que tenga un xenodiagnóstico positivo. 5) Que el corazón presente las lesiones macroscópicas y microscópicas características, tal como se describen más adelante.

El diagnóstico de Miocarditis Crónica Chagásica es problemático, por cuanto es difícil poner en evidencia al agente etiológico (nido de leishmanias). Por tal motivo, el diagnóstico definitivo no puede establecerse exclusivamente por la presencia del parásito.

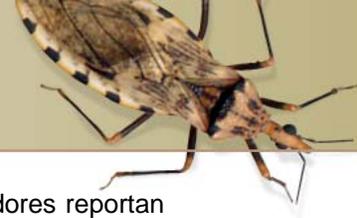
Apoyados en estos criterios diagnósticos hemos dividido nuestros casos en dos grandes grupos: 1) Chagásicos estrictos. 2) Chagásicos probables. En el primero: quedan comprendidos los casos que reúnen las cinco condiciones. Dos de estas son indispensables, a saber: a) serología positiva para Chagas; b) alteraciones macroscópicas y microscópicas características. En el segundo grupo: se incluyen todos aquellos casos donde no existe el examen serológico positivo, por no haberse realizado.

Mijares enfocara en su estudio diversos aspectos en relación con la Enfermedad de Chagas (edad, sexo, oficio, epidemiología, clínica, tiempo conocido de evolución, electrocardiograma, radiología, serología y la muerte súbita) y se abordó el estudio de las alteraciones macroscópicas y microscópicas de la miocardiopatía crónica chagásica: cardiomegalia, forma globulosa, flaccidez, dilatación de las cavidades, engrosamiento del endocardio, fibrosis, adelgazamiento, aneurisma de la punta, trombosis intracardiaca, cambios regresivos observados en la fibra miocárdica, edema interfibrilar y los infiltrados inflamatorio. Destaca el hecho de no existir megaesofágo en el material.

En 1968 se reporta un esclarecimiento morfo-histológico definitivo de la miocardiopatía crónica chagásica en Venezuela y cuando José Ángel Suárez y colaboradores hacen su clásico y excelente “estudio anatomopatológico de 210 casos de miocardiopatías en Venezuela”. Su objetivo consistente en “clasificar los casos encontrados en nuestro medio de miocardiopatías de etiología conocida y tratar de definir y valorar los criterios patológicos mediante los cuales se estableció el diagnóstico post-mortem de miocardiopatía chagásica crónica”. Más aún, analizan el posible papel de las lesiones vasculares o de sistema nervioso autónomo en la miocardiopatía chagásica y como postulado u observado en otros países de América Latina.

Suárez y colaboradores estudian 210 casos de miocardiopatías de etiología conocida o desconocida de un total de 3.800 necropsias (5,5%) efectuadas en el Hospital Universitario de Caracas entre 1956 y 1965. De estas seleccionaron 39 casos con resultado positivo de la reacción de fijación del complemento para la enfermedad de Chagas, “con la finalidad de establecer y valorar los criterios de mayor utilidad en el diagnóstico patológico en la miocardiopatía crónica chagásica: cardiomegalia con áreas de adelgazamiento parietal circunscrita de topografía definida, en particular apexiana, infiltrado de células mononucleares asociado a fibrosis miocárdica de predominio en sus capas internas y a engrosamiento endocárdico apical frecuente.”. Efectuada una clasificación patológica del material estudiado indican que “en 160 casos (76%) se encontró fundamento anatomopatológico para la etiología chagásica” y que en el 13% la etiología no fue establecida. Aparte de que los estudios de coronariografía post-mortem no demostraron lesiones obstructivas vasculares en las ramas principales, medianas y de pequeño calibre en los casos seleccionados, el estudio del sistema nervioso autónomo intracardiaco evidenció poca severidad de las lesiones ganglionares, así como la ausencia de megasíndromes. Ello, en contraste con lo descrito en otras zonas de Sur América, e interpretado como que ello “parece expresar diferencias en la patología geográfica de la enfermedad de Chagas que todavía no han sido esclarecidas”.

Posteriormente, los estudios de José Ángel, Claudia de Suárez y colaboradores en las series del Hospital Universitario de Caracas, encuentran en 1976 de 2,2% y 1989 de 1,3%. Ello indicativo de que en Venezuela, la miocarditis crónica chagásica ocupa el primer lugar dentro de las



enfermedades del músculo cardíaco (Puigbo JJ, 2001). En 2001 Suarez y colaboradores reportan el estudio efectuado "Con el objeto de evaluar la distribución, frecuencia y características anatomopatológicas de las principales enfermedades miocárdicas en los últimos seis años (1994-1999) y donde se analizaron 334 casos de un total de 1891 autopsias practicadas en el Instituto de anatomía patológica de la Universidad Central de Venezuela. La distribución de los casos de miocardiopatías se hizo según los criterios de la Organización Mundial de la Salud/Sociedad Internacional y Federación de Cardiología de 1995. La miocardiopatía hipertensiva fue la más frecuente (84,4%) seguida de la miocardiopatía isquémica (6%) y de las miocardiopatías inflamatorias (4,1%)." (Suárez C B de et al., 2001).

En los años 1960 y como anteriormente indicado, es evidente la diferencia entre las poblaciones urbanas donde la cardiopatía isquémica es la forma más frecuente y la población rural, donde la miocardiopatía crónica chagásica constituye la forma predominante (Suárez JA et al., 1968). Diversos estudios establecerán definitivamente la asociación entre *Trypanosoma cruzi* y miocarditis crónica y las características propias morfo-histológicas de la miocardiopatía chagásica. Así mismo, la diferencia de las manifestaciones clínicas entre la enfermedad de Chagas en Venezuela con respecto a los país del Continente Suramericano.

El primer estudio epidemiológico sobre la enfermedad de Chagas en Venezuela

Angel Díaz Vázquez en 1960 publica sus estudios epidemiológicos sobre la enfermedad de Chagas (Díaz Vázquez A, 1960). En la misma señala como:

(23 y 24). Para Venezuela Pifano dice que para una población venezolana calculada para 1958 en 6.807.963 habitantes, 2.723.185 son rurales (40%) Y se calculó que existen 600.000 ranchos en el territorio nacional. No hay datos precisos de la cantidad de infección chagásica por carecerse de encuestas epidemiológicas realizadas en las zonas que se consideran endémicas. Sin embargo Pifano, estima que en Venezuela, pueden existir 500.000 casos de Enfermedad de Chagas, con un 10% de daño miocárdico en diferentes grados evolutivos. La muerte súbita es relativamente frecuente en áreas endémicas de Enfermedad de Chagas. Pifano, analiza hasta finales de 1958 1.876 casos de Enfermedad de Chagas comprobados parasitológicamente en el curso de 23 años de sus investigaciones, de los cuales 180 fueron observados en fase aguda y 1696 en fase crónica.

(38). Torrealba, Medina, Dao y otros en 1956 informaban de 848 casos que sumados a los analizados por el Profesor Pifano, se aproximan a los 3.000, diagnosticados todos parasitológicamente y serológicamente.

(42). Maeckelt informa que en 2.000 enfermos estudiados en el hospital Central de Valencia, el 35% eran chagosos por serología y xenodiagnóstico, y en 300 dadores de sangre, el 12% presentaron la reacción de Machado-Guerreiro positiva. (Véase mapa NQ 3).

Torrealba, dice que cuando en el país o en otros del Continente se hagan grandes encuestas epidemiológicas de la enfermedad, estudios cardiológicos bien orientados, más investigaciones histopatológicas en hospitales más cercanos al medio rural, se verá cómo en Venezuela así como en otros países, no se ha dicho la última palabra sobre Enfermedad de Chagas.

23.-Pifano, C. F. "Algunos aspectos de la Enfermedad de Chagas en Venezuela". Trabajo presentado al Congreso Int. Enf. de Chagas. Río de Janeiro. Julio, 1959.

24.-Pifano, C. F. "La enf. de Chagas y sus problemas". Caracas, febrero de 1960



38.-Torrealba, J. F.-"Investigaciones sobre Enfermedad de Chagas San Juan de los Morros". Fas. V, 1956. Imprenta Nacional. Caracas.

42.-Maekelt, G. A.-"Diagnóstico de la Enfermedad de Chagas por procedimientos de laboratorio". Gac. Méd. de los Hosp. Nac., 65-67. Valencia, Venezuela.

y presenta por vez primera el mapa de Venezuela de las "localidades con diagnóstico positivo parasitológico y serológico de la enfermedad de Chagas hasta 1959" y sobre la base de los estudios de Alberto Maekelt en Valencia publicados en 1957 (Maekelt GA, Gac. Méd. Hosp. Nac., 1957).

Pifano, Anselmi, Maekelt, Anselmi y Díaz Vázquez en 1966 describen sus estudios sobre 7.000 habitantes del medio rural venezolano, "con el objeto de hacer una evaluación de la prevalencia endémica de la enfermedad de Chagas en el país y la fuerza con que repercute esta dolencia en la producción de daño miocárdico. Se estudiaron personas sin selección previa, dedicadas preferentemente a trabajos agrícolas, en su mayoría en edades comprendidas entre 5 y 39 años, que fueron examinadas clínicamente y desde el punto de vista electrocardiográfico, practicándose a cada caso un xenodiagnóstico y una RFC con antígeno de *S. cruzi*.". (Pifano C., F et al., 1966). Observan: 1. Del total de casos examinados, 3.028 (43%) presentaron bien xenodiagnóstico o reacción de fijación del complemento positiva para el *S. cruzi*, o bien ambas a la vez. 2. De un total de 3.028 personas aparentemente sanas infectadas con el *S. cruzi*, 680 (22.5%) presentaron modificaciones del trazado electrocardiográfico, las cuales aumentan progresivamente de acuerdo con la edad, ya que entre los 5-39 años el 13.8% presentó daño miocárdico sobre un total de 2.039 personas infectadas,... La frecuencia de electrocardiogramas patológicos en 3.028 personas con infección chagásica fue cuatro veces mayor que en el grupo de 3.972 personas sin infección chagásica (4,4%),... Una de sus conclusiones fue: la "Necesidad de establecer los criterios básicos clínicos para diagnosticar la Miocardiopatía Chagásica." (Pifano C., F et al., 1966).

Puigbo y colaboradores en 1966 y 1968 reportan un estudio realizado en dos poblaciones rurales con alta endemicidad de enfermedad de Chagas, destinado a conocer la frecuencia de la enfermedad cardíaca y determinar la historia natural de la misma

Two different Venezuelan rural zones were chosen for this study-Belén (Central zone) and Eneal (Western zone)-in both of which the indices of house infestation (Belén, 75.5 %; Eneal, 52.6 %) and of infestation of Rhodnius prolixus by T. cruzi (Belén, 25.8 %; Eneal, 9.1 %) had previously been determined.

Belén zone. Belén is a small village with a population of 2016 (National Population Census, 26 February 1961, the date on which our investigations began), most of whom are farmers. Children aged 0-4 years were excluded from the survey (17.8 %), reducing to 1656 the total sample to be studied. Of these, 1210 subjects of different age-groups were examined;... This study covered 1153 subjects, definite serological results being obtained for 1110....

Eneal zone. This second zone included six villages in the neighbourhood of Eneal with a total population of 898 (1961 National Population Census), mostly farmers. A temporary field unit was installed at Eneal for the transverse study of the population. A census of the population to be studied was carried out by the authors in 1964, before selecting the sample, which was formed by 704 subjects after excluding those aged 0-4 years (21.1 %). In sampling, 50% or more of the population was chosen at random, without discrimination of age or sex. In all, 395 subjects were studied as described above, conclusive serological results being obtained for 302 of them.

Serological The results of the serological survey (Table 2) allowed the population examined to be divided into two major groups: seropositive (Belén, 572 (47.3%); Eneal, 157 (39.7%)) and seronegative. These figures indicate the prevalence rate of human infection by T. cruzi in these two zones. In both zones, the percentage of seropositive subjects increased with age.



Distribution according to cardiovascular diagnosis Studies carried out on patients with definite heart disease (Table 5) indicated a high prevalence of chronic myocardial heart disease (Belen, 193 (92.3 %); Eneal, 40 (78.4 %)), a high percentage being associated with positive serological results (Belen, 145 out of 171; Eneal, 23 out of 26). The prevalence of other types of heart disease was low (Table 5).

Electrocardiograph results The 1210 electrocardiograms were classified as normal (903; 74.6 %), abnormal (198; 16.4 %) or "doubtful" (109; 9.0%). Most of the electrocardiograms classified as "doubtful" showed slight alterations of the T wave. Electrocardiographic analysis performed in 95 selected cases in patients aged under 50 years revealed the following results: normal (3; 3.3 %), "doubtful" (4; 4.2%) and abnormal (88; 92.5%). ...A gradual increase in the incidence of right bundle branch block with age was observed over the ageband 10-50 years. disease.

Thus, clinical analysis of patients with seropositive chronic myocardial heart disease with good functional capacity (I, II) established the following conclusions: absence of a history indicative of ischaemic heart disease; evidence of cardiomegaly of varying degrees; extrasystolic arrhythmia; splitting of the second sound; and absence of auscultatory findings related to valvular lesions or congenital heart disease.

Analysis of 1210 electrocardiograms showed that 16.4% of them were abnormal. Of the group of patients under 50 years of age with seropositive chronic myocardial heart disease, 92.5% had abnormal electrocardiograms, which constituted the earliest and most significant evidence of myocardial involvement. However, it was evident that consideration of the electrocardiograms in isolation could lead to erroneous interpretations; this method of examination is most valuable when an integral evaluation of the patient is made.

It is shown that a form of chronic myocardial disease in patients with positive specific serology and functional capacity is highly prevalent. Electrocardiographic patterns typical of the initial and developing stages of the disease, as well as early abnormalities of the cardiac rhythm, are described and illustrated.

Los resultados obtenidos les confirmaron la existencia, en el área geográfica objeto de estudio, de una enfermedad inflamatoria del miocardio de naturaleza inespecífica y la cual cursa con una hipertrofia y dilatación de las cámaras cardíacas en grados diversos, de una lesión apical en diferentes estadios evolutivos y frecuente trombosis intracavitaria (Puigbo JJ et al., 1966; 1968).

La muerte súbita y la enfermedad de Chagas en Venezuela

La muerte súbita constituye el proceso terminal más frecuentemente observado en cualquier estadio de la enfermedad de Chagas; ello aun cuando la muerte súbita como causa de muerte puede ser pasada por alto en muchos casos. Así, la causa de muerte en la enfermedad de Chagas es muerte súbita en un 50% de los casos, insuficiencia cardíaca congestiva en cerca del 40% y embolismo cerebral en un 10% (Mendoza I, et al., 1992; 1998). La principal causa de la muerte súbita son severos disturbios de la conducción del impulso o estímulo eléctrico, del ritmo cardíaco: taquicardia o fibrilación ventricular, y bradicardia severa. En segundo lugar los accidentes tromboembólicos y complicación embólica severa. Finalmente, y en forma excepcional una ruptura ventricular espontánea (Mendoza I et al., 1992, 1998). En Brasil se describe que la muerte súbita representa cerca del 55 al 65% de las muertes por enfermedad de Chagas, insuficiencia cardíaca por un 25-30% y los fenómenos tromboembólicos por el otro 10% (Rassi Jr A et al., 2001).



Carlos Chagas, ya en 1911, fue el primero que observó la importancia de los trastornos del ritmo cardíaco y la muerte súbita como importante causa de muerte en la enfermedad que lleva su nombre: “*Certo, fóra da condição epidemiologica das regiões em que trabalhavamos, em idades distantes da velhice, jamais haviam sido observadas, em numero tão elevado, perturbações do rythmo cardíaco*” (Chagas C, 1911) y en 1916 no solo indicó que “*Frequentes as alterações do miocardio; constituem elas o fator preponderante da elevada letalidade que observamos na tripanosomíase.*” sino igualmente que “*De grande frecuencia é tambem a morte subita nas fórmias cardíacas da molestia*”.

En su artículo publicado en 1922 sobre la forma cardíaca de la tripanosomiasis americana nos describe las características de la muerte súbita:

Morte na doença

Morte subita e morte agonica.

A morte subita constitue o apanagio das regiões de trypanozomíase endemica. Tivemos oportunidade de verifical-a em diversos casos da fórmula cardíaca, na séde de nossos trabalhos, e mais fallam de sua frecuencia as referencias unanimes dos habitantes de taes regiões, onde grande numero de familias lastimam a morte subita de um ou de varios membros.

Fallecem os individuos, não raro, em plena mocidade e no gozo de uma condição hygida aparente, em phase de tolerancia da affecção cardíaca. Muitos delles morrem no trabalho habitual, sem uma razão immediata que fundamente a occurrencia; outros, porém, veem a fallecer no momento de um maior esforço, de uma fadiga, ou de outro incidente, capaz de esgotar a deficiente energia do myocardio. Os factos dessa natureza são bastante numerosos e evidenciam de sobra a intensidade dos processos pathogenicos da doença. E não sabemos de outra condição, em pathologia humana, que occasiona a morte subita em percentagem tão elevada quanto o faz a tripanozomíase americana. Qual o mecanismo exacto dessa morte? Poderemos determinál-o com segurança para a generalidade dos factos? E será sempre o mesmo para todas as occurrencias dessa ordem? Na explanação desse mecanismo devemos notar, em primeiro lugar, ser observada a morte subita em qualquer das fórmias de arhythmia, o que difficulta, de algum modo, sua interpretação exacta. Por outro lado, cumpre lembrar que ás mais das vezes, os doentes apresentam simultaneas diversas fórmias de arhythmias, e que são raros os casos com uma alteração exclusiva do rythmo. E, si assim é, poder-se-ia admittir a unidade daquelle mecanismo, uma vez reconhecida a occurrencia do facto numa das arhythmias mais frequentes? Ora, destas ultimas a arhythmia por extrasystole é, sem duvida, a que se repete no maior numero de doentes, associada a outras fórmias de alterações do rythmo. Poderá a morte subita depender na doença das extra-systoles e destas exclusivamente? Devemos lembrar que as pausas compensadoras das contracções extrasystolicas, e a sua inefficacia nos effeitos da propulsão do sangue, occasionam, decerto, profundos embaraços circulatorios, que determinam, não raro, tonteiras, vertigens, com perda de conhecimento. ataques syncopaes, etc. Na doença, conforme amplamente o demonstra acervo immenso de observações cardíacas que possuímos, são profundas as alterações de excitabilidade do myocardio e, resultantes daquellas, as extra-systoles se apresentam as vezes muito frequentes, repetidas 2 ou 3 vezes num mesmo cyclo cardíaco. Dahi advêm, em muitos casos, profundas alterações circulatorias para o lado dos centros nervosos do proprio myocardio, capazes de fundamentar a morte subita. Essa é uma hypothese.

E outra nos occorre, desde logo, tambem fundamentada em factos, talvez mais de acordo com a physio-pathologia cardíaca. A fibrillação auricular foi verificada na doença e, acreditamos, não constitue um processo raro, senão de verificação relativamente menos frequente. Emquanto limitada á auricula, aquella alteração não impede a eficiencia circulatoria; propagada, porém, que o seja ao ventriculo, desde



logo, ocorrerá o desequilíbrio da circulação, e, consequencia delle, a morte rapida. Será assim na fôrma cardíaca?

Raciocinemos com brevidade:

A frequencia de extra-systoles ventriculares, e a sua repetição 2 e 3 vezes no mesmo cyclo cardíaco, expressam uma irritabilidade do myocardio ventricular, condição bem proxima daquela provocada experimentalmente e traduzida no estado fibrillar do musculo. Um gráu além, no processo histo pathologico, e a excitabilidade do ventriculo attingirá talvez condição similar á da auricula, com o desequilíbrio terminal do respectivo rythmo. Aliás, temos oportunidade de exhibir traçados em que as extra-systoles ventriculares, em numero até de 7, e todas abortadas, se repetem num mesmo cyclo cardíaco. E essas contracções extra-sistolicas ahí se apresentam de tal modo fracas que se assemelham a simples tremulações do musculo, de todo inuteis na mechanica circulatoria.

Devemos, desde logo, referir a hypothese de Mac WILLIAM, que fundamentou o nosso raciocinio, e na qual a morte subita nas intensas desordens do rythmo seria explicavel pela fibrillação do ventriculo. (Chagas, Carlos; Villela, E, 1922).

Enfermedad de Chagas y la muerte súbita en Venezuela

Como ya fuera comentado en la descripción de la historia de la enfermedad de Chagas, Carlos Chagas fue el primero que noto la importancia de tanto los trastornos de la conducción en la patogénesis de la enfermedad así como de la muerte súbita como causa principal de muerte en estos enfermos y en 1922 indico: “*A morte subita constitue o apanagio das regiões de trypanozomiasis endemica.*”, indicando que la muerte súbita era una propiedad característica de las regiones donde la tripanosomiasis es endémica. Su importancia en Venezuela queda manifiesta en cuanto representa más del 50% de las causas de muerte en la enfermedad de Chagas (Mendoza I et al., 1992, 1998).

Torrealba ya en 1935 señala la importancia de la muerte súbita y su impacto demográfico en la población rural.

“La muerte súbita es uno de los apanages del lugar; aquí se designa muerte de repente. Así se extinguen muchos, sin preferencia de edad ni sexo, en las guías o caminos, en las majadas, conucos o labranzas durante peregrinaciones, labores o en el lecho; y no se crea que hablo así por prurito de imitar a Tucídides, el célebre autor de la Guerra del Peloponeso, es que semejanza de circunstancias trae forzosamente semejanza en las expresiones. Como es de esperarse, con todos estos morbos la longevidad es ave rara en la localidad. (Torrealba JF, 1935).

Sin embargo, en ese momento no lo atribuye a la tripanosomiasis como causa particular, sino más bien al estado poliparasitario de la población:

“En el Distrito abundan febricitantes de todos los tipos, anémicos en todos los grados, hinchados, hidrónicos y mixedematosos de todos los aspectos, cardiopatías diversas (algunas demostradas ya por xenodiagnosis positiva que son forma cardíaca del mal)... Pero no existen los bocios ni las tiroiditis y si gran porcentaje de esplenomegálicos y de hepatomegálicos.



Pero, pocos años después se referirá a ella en los enfermos chagásicos: “*Dos de estos miocárdicos murieron mientras se practicaba el Xenodiagnóstico: Ponciano Garda, en asistolia, y Columba Arreaza par síncope, mientras tomaba un desayuno.*”; y a la enfermedad de Chagas como principal responsable.

Emilio Rafael Mendoza fue en 1939, en su Tesis Doctoral fue el primero en notar y llamar la atención sobre “los frecuentes casos de muerte súbita en Caracas y las causas de estas reveladas en la autopsia...”. Describe como en los 115 casos la enfermedad cardiovascular “ha intervenido” en 87, el 76,52% de los casos, de los cuales la primer diagnóstico responsable fue de miocarditis con 32 casos, el 27,82% de los cuales “28 se trataba de miocarditis pura y en 4 estaba asociada a otra infección” (Mendoza ER, 1939).

Luis Dao L en 1944 describe dos casos observados en una zona del Municipio Santa Ana, Distrito Aragua Estado Anzoátegui y señala como “los casos de muerte súbita, sin distinción de edad ni sexo, son observados con frecuencia en las zonas endémicas chagosas”.

De nuestra parte, describiremos dos casos observados en una zona del Municipio Santa Ana, Distrito Aragua. Estado Anzoátegui. Tales casos en verdad pecan de incompletos toda vez que les faltan datos tan valiosos como los que hubieran señalado las autopsias respectivas. Estas no se practicaron por circunstancias ajenas a la voluntad. Sin embargo se evidencia netamente su etiología tripanosomíásica, toda vez que eran sujetos que con anterioridad habíamos observado, con evidentes antecedentes epidemiológicos, clínicamente rotulados como formas cardíacas de enfermedad de Chagas y ratificados por la positividad de los xenodiagnósticos. ...habra fallecido repentinamente hacía una hora cerca de su relncho y a la vista de sus familiares.... lo encuentran muerto en el lecho....En curso de publicación -de este trabaio,el Autor ha tenido ocasión de observar dos casos más de muerte súbita, en enfermos controlados anteriormente, con xenodiagnóstico positivo.

J. Irazábal Ron, en el Estado Carabobo, alude a la frecuencia de las muertes súbitas en los campos. Henrique Beaim Pinto y Alberto Drayer Brito en 1949 plantearon: “*Cabe preguntarse si las causas de estas muertes bruscas por miocarditis son distintas en los medios urbano y rural — especialmente en lo relativo a lúes y tripanosomiasis—, pero sin olvidar que muchos pobladores del interior vienen a la capital con parasitosis adquiridas previamente.*”

El Profesor E. Brumpt en su tratado *Precis de Parasitologie*, señala:

“Cette forme cardiaque, dont la distribution géographique semble localisée à certaines régions de l'Argentine, du Brésil, de l'Uruguay et du Venezuela, se termine cuvent par la mort su bite (Bullrich, 1929, Romana 1934, Mazza, 1936, Talice, 1938). Brumpt E, 1949).

La enfermedad de Chagas experimental. Investigaciones sobre electrofisiología

Aunado a los esfuerzos epidemiológicos y de diagnóstico tanto clínico, parasitológico como de inmunodiagnóstico, dos líneas de investigación sobre la enfermedad de Chagas se desarrollaron en Venezuela. Una, llevada a cabo en los años 1940 y 1950 y conducente a comprobar la teoría de la autoinmunidad como base etiopatológica de la miocarditis crónica y como originalmente planteada por Rudolf Jaffé en el Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela. Esta hipótesis y su base experimental será desarrollada en extenso en el capítulo sobre Rudolf Jaffé.



La segunda línea de investigación experimental fue aquella efectuada en el Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central y sobre la correlación entre las lesiones y cambios morfológicos de la miocarditis crónica con las alteraciones electrocardiográficas en el modelo experimental del perro; y compararlas con los hallazgos en seres humanos.

Pifano y colaboradores resumieron las observaciones de sus experimentaciones:

RESUMEN Y CONCLUSIONES

*Los autores presentan el resultado de investigaciones sobre la electrofisiología del corazón chagásico en condiciones experimentales y su correlación con la miocardiopatía del hombre. El material experimental comprende 80 perros infectados con una cepa humana muy virulenta de *Schizotrypanum cruzi*, que fueron estudiados en fase aguda y crónica. A partir de dos semanas después de la infección se practicaron estudios electrocardiográficos con tórax abierto realizando un mapeo epicárdico con un electro-miocardio-encefalógrafo de Schwarzer, que se complementaron con investigaciones histopatológicas especialmente en aquellos sitios del miocardio que revelaron alteraciones en la electrofisiología. El material humano comprende 18 casos seleccionados de 53 autopsias de pacientes menores de 30 años con miocardiopatía chagásica crónica y 8 casos de miocardiopatía chagásica aguda, dos de ellos con estudio anatomopatológico. Desde el punto de vista histopatológico, tres elementos fueron comprobados en la fase aguda de la miocarditis experimental: 1) presencia de edema e infiltrados linfo-plasmohistiocitarios intersticiales, focales o difusos, de intensidad y extensión variables, distribuidos sin aparente sistematización; 2) fragmentación de fibras sin formación de cicatrices, y 3) presencia de nidos de leishmanias. En la fase crónica se comprobó un proceso inflamatorio difuso caracterizado por los siguientes elementos: 1) edema e infiltrados linfo-plasmohistiocitario intersticiales, focales y difusos, de extensión e intensidad variables, distribuidos sin aparente sistematización. 2) Fibras miocárdicas con lesiones de diferentes tipos: a) tinción débil del citoplasma; b) alteraciones en la tinción nuclear; c) pérdida de la estriación; d) degeneración granular, vacuolar o adiposa; e) fragmentación de la fibra; f) miocitolisis. 3) proliferación del tejido conjuntivo con formación de cicatrices. Los procesos degenerativos de las fibras fueron observados solamente en los sitios en donde el edema y el infiltrado intersticial eran abundantes. En las zonas libres de infiltrados, en donde no se observa edema, no existían procesos degenerativos de las fibras. Estos hechos confirman los hallazgos de quienes han demostrado que en la patogenia de las lesiones degenerativas de las fibras miocárdicas en los procesos de miocarditis, desempeñan un papel importante los trastornos de la difusión del oxígeno consecutivos al edema y a los infiltrados intersticiales. Se considera que la fibrosis perivascular, la proliferación fibroblástica y la necrosis de las fibras fuera de los focos infiltrativos, puede ser explicada por el edema prolongado a que se encuentra sometido el tejido, expresión de un fenómeno hipóxico sostenido, que en etapas evolutivas avanzadas de la enfermedad, en su fase crónica, explicaría la atrofia de las fibras miocárdicas, frecuente observación, así como también la presencia de cicatrices. La anoxia tisular, que resulta del aumento del medio intersticial, produce alteraciones en la recuperación ventricular, que se manifiesta en el electrocardiograma con signos de lesión o isquemia miocárdica. Se ha comprobado una estrecha relación entre la intensidad del proceso inflamatorio a nivel del miocardio y el grado de trastorno en la recuperación que la origina. Las áreas de fibrosis se manifiestan por cambios en el ventriculograma de origen supraventricular y ventricular, que indican zonas eléctricamente inactivables. En el material humano los procesos patológicos son idénticos. Fue muy frecuente la trombosis intramural en los casos humanos (79.3%). Se encontraron (720/0) adelgazamientos de las paredes y placas de fibrosis confluentes. Tanto en el material humano como experimental fueron hechos frecuentes la flaccidez y dilatación de las cámaras cardíacas, con un predominio de dilatación de las cavidades derechas, principalmente ventrículos, en los perros con infección chagásica crónica. Los hallazgos electrocardiográficos de casos humanos de miocardiopatía chagásica*



aguda demuestran que el aumento de la silueta cardíaca y la disminución de la amplitud de los latidos están directamente en relación con la severidad del proceso inflamatorio. En casos donde el infiltrado inflamatorio es intenso y extenso, el aumento del volumen cardíaco es mayor y la cinecía ventricular menor, coincidiendo con cambios profundos en el registro electrocardiográfico. A medida que disminuyen los procesos de infiltración celular y edema intersticiales, evidenciables por los cambios de los registros electrocardiográfico, el tamaño de la silueta cardíaca se reduce y la amplitud de los latidos cardíacos aumenta. En la fase crónica de la miocardiopatía chagásica el aumento de tamaño de la silueta cardíaca y la disminución de amplitud de los latidos, están directamente en relación con la intensidad del proceso fibroso del miocardio. A una gran proliferación fibroblástica corresponden mayores aumentos de la silueta cardíaca y disminución marcada de la cinecía. En los casos humanos estudiados y en los animales con infección experimental, no se observaron evidencias histológicas que permitieran concluir en la existencia de posibles sustancias neurotóxicas o citolíticas, que actuaran sobre el sistema nervioso autónomo del miocardio. En ningún caso fueron observadas lesiones estructurales primarias de los ganglios intracardíacos y de las células nerviosas y cuando se apreciaron procesos inflamatorios de los mismos, carecían de especificidad formando parte del proceso general de la miocarditis. Desde el punto de vista de la electrofisiología, la miocardiopatía chagásica se caracteriza, de acuerdo con las investigaciones de los autores, por los componentes que a continuación se expresan: 1) disminución del umbral de excitación y por tanto aumento de la excitabilidad auricular y ventricular; 2) aumento del automatismo ; 3) disminución de los períodos refractarios funcionales de los sistemas musculares auricular y ventricular; 4) trastornos a nivel del sistema de propagación auriculoventricular (velocidad de propagación lenta y período refractario funcional prolongado), y 5) trastornos de la conducción en las masas musculares auricular y ventricular, o sólo en una de ellas. Se considera que la aplicación de los métodos de investigación electrofisiológica al estudio de la miocardiopatía chagásica en condiciones experimentales es un procedimiento indispensable para un mejor conocimiento de la enfermedad, una mayor comprensión de la electrogénesis de las alteraciones originadas y una orientación terapéutica más racional.

Posteriormente en 1971 y en la continuación de sus estudios, Anselmi y Romero resumirán sus observaciones sobre estos estudios correlativos entre la lesión en el hombre y el modelo canino experimental:

In penetrating the heart and developing in it, Trypanosoma cruzi produces an immunoallergic reaction that leads to changes in the histological structure of the myocardium; these changes alter the fundamental properties of the heart, causing fundamental dynamic disorders and morphological changes in the organ. In Chagas' cardiomyopathy, the velocity of impulse propagation diminishes in the auricular and ventricular musculature, altering the activation mechanism, this being shown by changes in the P-wave and in ventricular focal blocks. The functional refractory period (FRP) is shortened in the auricular and ventricular tissue and constitutes, together with changes in conductivity, the physiopathological basis that explains the circus movement-the fundamental factor of the arrhythmias of this stage of the disease. Localization of the inflammation in the A-V conduction system increases the duration of the FRP, producing all types of A-V block. The oedema and the cellular interstitial infiltration seen during this acute phase reduce the distensibility of the fibres. This, in turn, limits their contractility, producing a decrease in systolic volume and an increase in the final diastolic pressure in the chambers of the heart-fundamental factors in reducing kinesis and in increasing the heart's volume. In the chronic phase, destruction of the contractile tissue and fibroblastic proliferation bring into play compensatory mechanisms that maintain the strength of cardiac contractions; the elongation of the fibres and the nature of the dynamic pressure-



volume curves explain the dilatation of the chambers of the heart and the dynamic changes .seen in this phase of the disease.

El *Trypanosoma rangeli*: breves comentarios

El *Trypanosoma rangeli* es un a trypanosoma del hombre y otros vertebrados con una morfología similar a aquella del *T. lewisi* y transmitido por la picadura de un reduvídeo. Constituye la segunda especie de tripanosomas que con frecuencia infecta a seres humanos en Centro y Suramérica; pero, a diferencia del *Trypanosoma cruzi*, el *T. rangeli* no es patogenico para el huésped vertebrado. En algunas áreas de América ambas especies producen infecciones mixtas en los vectores o en el huésped. En este caso se desarrollan reacciones serológicas cruzadas que complican la diagnosis específica de la infección de Chagas, y con consecuencias prácticas importantes en la epidemiología de la trypanosomiasis americana (Guhl F, Vallejo GA, 2003).

Es descubierto por Enrique Tejera Guevara en 1920, en las heces de *Rhodnius prolixus* Stål; y posteriormente encontrado en *T. infestan* y *T. rubrovaria* (Uruguay, Gaminara, 1923) y en heces del *Rhodnius prolixus* en Colombia (Uribe Piedrahita, 1928-1929).

José Francisco Torrealba en 1950 describe el primer caso agudo de tripanosomiasis rangeli, comprobado en Venezuela y en esa publicación Torrealba describe como en 1932;

“notó desde sus primeros estudios en Zaraza las enormes critidias, en las heces del Rhodnius prolixus, y comprendió que era lo que Tejera namaba T. Rangeli, pero como las críticas de Robertson habían sido terminantes, concluyendo en que los dibujos de Tejera eran formas que pertenecían al ciclo del S. Cruzi, y ateniéndose a este parecer ajeno, no tuvo más en cuenta las dichas critidias ni para los exámenes de Rhodnius de ranchos; ni para los xenodianósticos; por esto oyó con asombro en 1939, las conversaciones del Profesor Brumpt, quien al regresar de Colombia dijo que había encontrado alto porcentaje de infestación de los Rhodnius, allí, tanto para el S. Crnzi como para el T. Rangeli.

En 1941 en su clásica revisión “La enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy” en el apartado “Demostración de la infestación natural de triatomideos por *Schizotrypanum cruzi* Chagas, 1909”, Félix Pifano describe:

“Algunos de los flagelados estudiados revelaron una estructura muy parecida a Trypanosoma triatomae Kofoid & Mc Eulloch, 1916 y a Trypanosoma (o Crithidia) rangeli Tejera, 1919. Se trataba, no obstante, de formas evolutivas atípicas de Schizotrypanum cruzi en el transmisor, ya que las inoculaciones experimentales demostraron flagelados en la sangre periférica morfológicamente idénticos al hemoflagelado de Chagas, con histología patológica en miocardio positiva para formas leishmanias de multiplicación de Schizotrypanum. La prueba biológica confirmada de esta manera la sospecha parasitológica.”

Sin embargo, Pifano en 1954 a este respecto escribiría: “Pifano, en 1941 (8), comprobó frecuentemente la infección natural del *Rhodnius prolixus* por el *Trypanosoma rangeli*, cuando llevó a efecto un extenso trabajo sobre la Enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy, Venezuela.” (Pifano F, 1954).

En 1943 Días y Torrealba, comprueban la presencia del *T. rangeli* en heces de *R. prolixus* alimentados de una niña de Zaraza, diagnosticada de infección aguda por *S. cruzi* en la sangre, meses antes, en 1940 (Dias E, Torrealba JF, 1943) lo cual constituyó la primera comprobación humana en Venezuela.



Bibliografía

Abalos JW, Wygodzinsky P. Las *Triatominae* argentinas (*Reduviidae*, Hemiptera), Tucumán, Universidad Nacional, 1951

Acquatella H, Catalioti F, Gómez-Mancebo JR, Dávalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation*, 76(3):556-562, 1987

Acquatella H. Patología del corazón de origen extracardiaco. (V) Avances recientes en miocardiopatía chagásica. *Rev. Esp. Cardiol.*, 51(2):152-157, 1998

Acquatella, H. Estado actual de la enfermedad de Chagas en Venezuela y de su manejo terapéutico. *Gac. Méd. Caracas*, 111, 2, 136-156, 2003

Anónimo. Recommendations from a Satellite Meeting. International Symposium to Commemorate the 90th Anniversary of the Discovery of Chagas Disease. April 11-16, 1999. Rio de Janeiro, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 94: 429-432, 1999

Añez N., Crisante G., da Silva F.M., Rojas A, Carrasco H, Umezawa ES, Stolf AM, Ramirez JL, Teixeira MM. Predominance of lineage I among *Trypanosoma cruzi* isolates from Venezuelan patients with different clinical profiles of acute Chagas' disease. *Trop. Med. Int. Health*, 9: 1319-1326, 2004

Arellano Moreno A. Relaciones Geográficas de Venezuela. Fuentes para la Historia Colonial de Venezuela. N° 70. Academia Nacional de la Historia. Caracas. 1964

Aufderheide AC, Salo W, Madden M, Streitz J, Buikstra J, Guhl F, Arriaza B, Renier C, Wittmers LE Jr, Fornaciari G, Allison M. A 9,000-year record of Chagas' disease. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 101(7): 2034-2039, 2004

Benitez J, Rodríguez AJ, Pérez JL, Maldonado C, ... Chagas' disease in Venezuela: current situation, 2003. *Int. J. Infect. Dis.*, 8(Suppl 1): S145, 2004

Benchimol J, Teixeira LA. Cobras, largatos e outros bichos: uma historia comparada dos Institutos Oswaldo Cruz e Butantan. *Ulrij*, Rio de Janeiro. 1993

Briceño-Leon R. Rural housing for control of Chagas disease in Venezuela. *Parasitol. Today*, 3: 384-387, 1987

Brass K. La miocarditis idiopática en el material autópsico de Valencia, Venezuela. *Arch. Ven. Pat. Trop. Par. Med.*, II(2): 167-182, 1954



Brass K. Consideraciones sobre la miocarditis crónica del material autopsico en el Hospital Central de Venezuela Rev. Soc. Venezolana Cardiol., 2: 327-348, 1960

Brumpt, E. Précis de Parasitologie. p. 632-634. 2 Edition, Masson et Cie, Ed., Paris. 1913

Brumpt E, Gonzalez Lugo V. Reduvidé du Venezuela: *Rhodnius prolixus* Bull. Soc. Path. Exot. VI: 382, 1915

Buscaglia CA, Di Noia JM. *Trypanosoma cruzi* clonal diversity and the epidemiology of Chagas' disease. *Microbes Infect.*, 5(5): 419-27, 2003

Carbonell LM. Investigación de nidos leismánicos con corazones con miocarditis y xenodiagnóstico positivo. Rev. Policlínica Caracas, 18: 87-95, 1949

Carcavallo RU, Curto de Casas SI, Sherlock IA, Girón IG, Jurberg J, Galvão C, Mena Segura CA, Noireau F. Geographical distribution and alti-latitudinal dispersion. In: Carcavallo RU, Girón IG, Jurberg J, Lent H. (Eds.). Atlas of Chagas Disease Vectors in the Americas, vol. 3. Editora FIOCRUZ, Rio de Janeiro, pp. 747-792, 1999

Carcavallo RU, Tonn R, Carrasquero Distribución de triatominos en venezuela (Hemiptera: *Reduviidae*). Actualización por entidades y zonas biogeográficas. Bol. Inf. Dir. Mal. San. Amb., 17: 53-65, 1977

Carpintero DJ, Viana EJ. Hipótesis sobre el desarrollo de la trypanosomiasis americana. En: "Carlos Chagas y la Trypanosomiasis Americana", Casa de la Cultura Ecuatoriana p.73-92, Quito, Ecuador. 1980. Internet, 2002. <http://axxon.com.ar/mus/museoimg/m-020501-02.htm>

Chagas C. *Trypanosoma minasense*: Nota preliminar. Brazil Medico, Rio de Janeiro, 22, 48: 471, 1908

Chagas C. Neue Trypanosomen: vorläufige mitteilung. Archiv fur Schiffs-und Tropen-Hygiene, 13: 120-122, 1909

Chagas C. Nouvelle espèce de trypanosomiase humaine. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, Paris, 2(6) : 304-307, 1909

Chagas C. Nova espécie morbida do homem, produzida por um *Trypanozoma* (*Trypanozoma cruzi*): Nota prévia. Brazil Medico, Rio de Janeiro, 23, 16: 161, 1909; y en Gazeta Medica da Bahia, Salvador, 40: 433-446, 1909

Chagas C. Nova tripanozomiasis humana: Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, 1, 2: 159-218, 1909



Chagas C. Uber eine neue trypanosomiasis des menschen. Archiv fur Schiffs - und Tropen-Hygiene, 13: 351-353, 1909

Chagas C. Aspecto clinico geral da nova entidade morbida produzida pelo Schizotrypanum cruzi: Nota pr evia. Brazil Medico, 24, 27: 263-265, 1910

Chagas C. Sobre a etiología do bocio end mico no Estado de Minas Geraes. Nota preliminar. Brasil Medico 24(17): 3-4, 1910

Chagas C. Nova entidade mórbida do homem. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 3(2): 101-122, 1911

Chagas C. Descoberta do Tripanozoma Cruzi e verifica o da Tripanozomiose Americana: Retrospecto historico. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, 15(1): 67-76, 1922

Cheever AW. Comparison of pathologic changes in mammalian hosts infected with *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* and *S. haematobium*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 82, Suppl. 4: 39-45, 1987

Cheever AW, Kamel IA, Elwi AM, Mosimann JE, Danner R, Sippel JE. *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infections in Egypt. III. Extrahepatic pathology. Am. J. Trop. Med. Hyg., 27(1 Pt 1): 55-75, 1978

Communicable Diseases Center, CDC, Division of parasitic diseases. Enfermedad de Chagas. http://www.cdc.gov/NCIDOD/DPD/parasites/chagasdisease/factsht_chagas_disease_Spanish.htm

Cobo B. Historia del Nuevo Mundo, publicada por vez primera . . . por Marcos Jiménez de la Espada. Sevilla, I. Rasco, 1890 - 1895. 4^o, 4 vls.

Coutinho M, Pinta Dias JC. The rise and fall of Chagas disease. Perspectives on Science 7: 447-485, 1999

Coutinho M. Ninety years of Chagas disease: a success story at the periphery. Social Studies of Science 29(4): 519-549, 1999

Cova García, P, Suárez O. Estudio de los triatominos de Venezuela. Publ. Dir. de Malariología. (Publ. No. 11.) Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Tip. Vargas S.A. Caracas, 1959

Crist Raymond E. Along the Llanos. Andes Border in Venezuela: Then and Now. Geographical Review, 46(2): 187-208, 1956

Crist Raymond E. Along the Llanos-Andes Border in Zamora, Venezuela. Geographical Review, 22(3): 411-422, 1932



Cuenca H. La forma cardiaca de la enfermedad de Chagas con presentación de nuestro primer caso. Gac. Med. Caracas, XLII(23): 361-363, 1935

Cuenca H. La forma cardiaca de la enfermedad de Chagas con presentación de nuestro primer caso. Arch. Ven. Cardiol. Herat., I(3): 144-145, 1935

Cuenca H. Miocarditis subaguda en sífilíticos y bilharzianos sin lesiones anatomopatológicas de Sífilis cardiaca. Miocarditis Bilharziana? Bol. Hosp., XXXIV(3): 111-129, 1936

Dao L., L. La punción esplénica como medio de diagnóstico en un caso de enfermedad de Chagas. Bol. Hosp., XLIII(1) :10-17, 1944a

Dao L., L. Muertes súbitas en la enfermedad de chagas. Bol. Hosp., XLIII(6): 303-310, 1944b

Dao L., L. La enfermedad de chagas en el distrito Aragua (Edo. Anzoátegui, Venezuela). Rev. Pol. Car., XIV(84): 398-442, 1945

Dao L., L. Otros casos de enfermedades de chagas en el Edo. de Guarico (Venezuela) Rev. Pol. Car., XVIII(104-105-106): 17-32, 1949

De Geer, C. 1773. Mémoires pour servir à l'histoire des insectes. Tome troisième. - pp. I-VIII [= 1-8], 1-696, [1-2], Pl. 1-44. Stockholm. (Hesselberg). Page of description: p. 349, pl. 35 fig. 12

Delaporte F. Chagas today. Parassitologia, 47: 319-327, 2005

Delaporte F. La maladie de Chagas: histoire d'un léau continental. Payot, Paris, 1999

Delaporte F. Romana's Sign. J. History Biol., 30: 357-366, 1997

Días E, Torrealba JF. 1936. Breve nota acerca del *Eutriatoma maculata*. Comprobación de su infestación natural por el *Schizotrypanum cruzi*. Gac. Med. Caracas, N° 24.

Días E, Torrealba JF. 1938. Infecção natural do *Eutriatoma maculata* pelo *Schizotrypanum cruzi*, no Brasil e na Venezuela. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Tomo 33, fasc. 2.

Dias E, Torrealba JF. Verificação de flagelados semelhantes ao *Trypanosoma rangeli* Tejera, em *Rhodnius prolixus* alimentados em caso de doença de Chagas na Venezuela: consideracoes sobre a natureza deste protozoário. Mem. Inst. Oswaldo Cruz; 39(3):265-278, 1943



Dias E. O'signal de Romana' e os novos progressos no estudo da doença de Chagas. Folha Medica, 345, 1938

Dias E. Doença de Chagas nas Américas. 11I. América Central. Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais, 4: 75-84, 1952

Dias E, Laranja FS, Nery-Guimaraes F, Brant TC. Preliminary study of serologic-electrocardiographic examinations in unselected populations in non-endemic and endemic zones for Chagas' disease. Rev. Bras. Malariol. Doenças Trop., 5(3):205-210, 1953

Díaz Vázquez A. Consideraciones Epidemiológicas de la Enfermedad de Chagas, Arch. Ven. Med. Trop. Parasit. Med., 3(2): 187-199, 1960

Dujardin, JP. Chavez, Ponce, Moreno, Schofield I. The origin of *Rhodnius prolixus* in Central America. Med. Vet. Entomol., 12: 113–115, 1998a

Dujardin JP, Schofield CJ, Tibayrenc M. Population structure of Andean *Triatoma infestans*: allozyme frequencies and their epidemiological relevance. Medical and Veterinary Entomology, 12: 20–29, 1998b

Dutra WO, Rocha MO, Teixeira MM. The clinical immunology of human Chagas disease. Trends Parasitol., 21(12): 581-587, 2005

Feliciangeli MD, Dujardin JP, Bastrenta B, Mazzarri M, Villegas J, Flores M, Munoz M. Is *Rhodnius robustus* (Hemiptera: Reduviidae) responsible for Chagas disease transmission in Western Venezuela? Trop. Med. Int. Health, 7(3): 280-287, 2002

Feliciangeli MD, Dujardin JP, Bastrenta B, Mazzarri M, Villegas J, Flores M, Munoz M. Is *Rhodnius robustus* (Hemiptera: Reduviidae) responsible for Chagas disease transmission in Western Venezuela? Trop. Med. Int. Health, 7(3): 280-287, 2002

Feliciangeli MD, Benítez J, Reyes P, Maldonado C, Borges E. ¿Hay Enfermedad de Chagas en la región Amazónica de Venezuela? Boletín de Malariología y Salud Ambiental, XLIV(2): 67-76, 2004

Feliciangeli MD, Carrasco H, Patterson JS, Suarez B, Martinez C, Medina M. Mixed domestic infestation by *Rhodnius prolixus* Stal, 1859 and *Panstrongylus geniculatus* Latreille, 1811, vector incrimination, and seroprevalence for *Trypanosoma cruzi* among inhabitants in El Guamito, Lara State, Venezuela. Am. J. Trop. Med. Hyg., 71(4): 501-505, 2004

Feliciangeli M.D., Carrasco H., Patterson J., Suarez B., Martinez C. & Medina M. Mixed domestic infestation by *Rhodnius prolixus* stal, 1859 and *Panstrongylus geniculatus* Latreille, 1811, vector incrimination, and seroprevalence for *Trypanosoma cruzi* among inhabitants in El Guamito, Lara state, Venezuela. Am. J. Trop. Med. Hyg., 71: 501-505, 2004



Feliciangeli MD, Sánchez-Martín MJ, Suárez B, Marrero R, Torrellas A, Bravo A, Medina M, Martínez C, Hernandez M, Duque N, Toyo J, Rangel R. Risk factors for *Trypanosoma cruzi* human infection in Barinas State, Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 76(5): 915-21, 2007

Fernandes AP, Nelson K, Beverley SM. Evolution of nuclear ribosomal RNAs in kinetoplastid protozoa: perspectives on the age and origins of parasitism. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 90: 11608–11612, 1993

Ferreira LF, Britto C, Cardoso MA, Fernandes O, Reinhard K, Araujo A. Paleoparasitology of Chagas disease revealed by infected tissues from Chilean mummies. *Acta Trop.*, 75(1): 79-84, 2000

Freitas JLP de. Reação de fixação do complemento para diagnóstico da molestia de Chagas pela técnica quantitativa. *Arquivos de Higiene e Saúde Pública*, XVI(48): 5594, 1951

Gamboa Cuadrado J. Comprobación de *Rhodnius prolixus* extradoméstico. *Bol. Dir. Malariol. San. Amb.*, 1: 139-142, 1961

Gamboa Cuadrado J. Búsqueda extradoméstica de *Rhodnius prolixus* en Venezuela. *Bol. Dir. Malariol. San. Amb.*, Junio: 114-116, 1963

Gamboa Cuadrado J. Infestación y densidad de *Rhodnius prolixus* selvático en Venezuela. *Bol. Dir. Malariol. San. Amb.*, Diciembre: 321-9, 1963

Gamboa, C.I. Comprobación de *Rhodnius prolixus* extradomiciliarios en Venezuela. *Bol. San. Panam.*, 54, 18–25, 1963

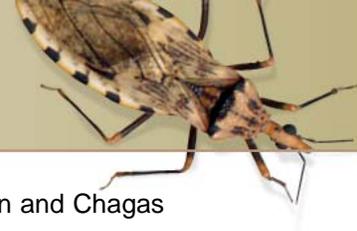
Gamboa Cuadrado J, Perez L J. El “rancho” Venezolano: Su influencia en la prevalencia triatomina doméstica. *Bol. Dir. Malariol. San. Amb.*, Junio: 129-40, 1965

Gil Yépez C. Algunas reflexiones sobre la etiología de las miocarditis nostras. *Rev. Pol. Caracas*, XIV(81): 128-132, 1945

González E. Sección de patología tropical. I^{er} Congreso Venezolano de Medicina. *Tip. Americana*. Caracas. 1933

Guhl F, Jaramillo C, Yockteng R, Vallejo GA, Cardenas-Arroyo F. *Trypanosoma cruzi* DNA in human mummies. *Lancet*, 349(9062): 1370, 1997

Guhl F, Jaramillo C, Vallejo GA, Yockteng R, Cardenas-Arroyo F, Fornaciari G, Arriaza B, Aufderheide AC. Isolation of *Trypanosoma cruzi* DNA in 4,000-year-old mummified human tissue from northern Chile. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 108(4): 401-7, 1999



Guhl F, Jaramillo C, Vallejo GA, Cardenas Arroyo F, Aufderheide A. Human migration and Chagas disease. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 95, 553–555, 2000

Guhl F, Vallejo GA. Trypanosoma (Herpetosoma) rangeli Tejera, 1920 - An Updated Review. Mem Inst Oswaldo Cruz, 98(4): 435-442, 2003

Guhl F, Schofield CJ. Prioridades para el control vectorial en los países andinos: *Rhodnius prolixus* en Colombia y Venezuela, *Triatoma dimidiata* en Colombia y Ecuador, *Rhodnius ecuadoriensis* en Ecuador y Perú. VI. Reunión de la Iniciativa Andina para el Control de la Enfermedad de Chagas. PAHO. Bogotá, Colombia, 2005 <http://www.paho.org/spanish/AD/DPC/CD/dch-andina-vi-2005.htm>

Guhl F, Jaramillo C, Yockteng R, Vallejo GA, Cardenas-Arroyo F. *Trypanosoma cruzi* DNA in human mummies. Lancet, 349(9062): 1370, 1997

Guhl F, Jaramillo C, Vallejo GA, Yockteng R, Cardenas-Arroyo F, Fornaciari G, Arriaza B, Aufderheide AC. Isolation of *Trypanosoma cruzi* DNA in 4,000-year-old mummified human tissue from northern Chile. Am. J. Phys. Anthropol., 108(4): 401-407, 1999

Herrera H et al., 2005 <http://axxon.com.ar/mus/museoimg/m-020501-02.htm>

Herrera L, Urdaneta-Morales S. *Didelphis marsupialis*: a primary reservoir of *Trypanosoma cruzi* in urban areas of Caracas, Venezuela. Ann. Trop. Med. Parasitol., 86(6): 607-12, 1992

Hoare, C., 1972. The Trypanosomes of Mammals. A Zoological Monographs. Blackell Scientific Publication. Oxford U.K., pp. 555-593

Iriarte D. Tripanosomiasis cruzi en Venezuela. Car. Med., 1(3): 139-148, 1934

Iriarte DR. Comentarios al trabajo del Dr. Torrealba sobre enfermedad de Chagas. Gac. Med Caracas, 41(19): 297-298, 1934

Iriarte David R. Presencia del *Eutriatoma maculata* en Venezuela. Medical. 1935.

Iriarte DR. Contribución al estudio de la enfermedad de Chagas en Venezuela. Bol. M. S. A. S. pp. 563-656, 1936

Iriarte DR. Contribución al estudio de la enfermedad de Chagas en Venezuela. Gac. Med. Caracas, 43(10):149-159; 43(11):161-170; 43(12):183-189; 43(13):194-206, 1936

Iriarte DR. Enfermedad de Chagas. Reservorios. Gac. Méd. Caracas, XLIII: 194-206, 1936



Iriarte D. Miocarditis crónica tripanosómica comprobada histológica y parasíticamente en un sífilítico. Trabajos Científicos, p.135, 1937, Edit. Elite; Estudios de Patología Tropical, 124-133, 1942, Imprenta de la Lotería, Caracas.

Iriarte D. Más investigaciones parasitológicas y entomológicas sobre enfermedad de Chagas; Estudios de Patología Tropical, p. 169, p. 198, 1942, Imprenta de la Lotería, Caracas.

Iriarte DR. Investigaciones parasitológicas y entomológicas sobre la enfermedad de Chagas. Bol. Lab. Cli. L. R. I, 3, 45-64, 1941.

Iriarte DR. Xenodiagnóstico y reacción de Machado Guerreiro en la enfermedad de Chagas. Bol. Lab. Cli. L. R. II, S, 102-107, 1941

Jaffé R. Sobre la miocarditis crónica como causa de muerte en Venezuela. Bol. Hosp., XXXVI(3): 112-126, 1937

Jaffé R. Resumen del material de anatomía patológica recogido por mí durante el primer año de mi estadía en Venezuela. Rev Pol. Caracas, 36: 2361-2369, 1937

Jaffé R, Neuburger K. Beriberi como causa de muerte en Venezuela; Rev. Policlínica Caracas, 13,7, 1944

Kawano H, Hayashi T, Koide Y, Toda G, Yano K. Histopathological changes of biopsied myocardium in Shoshin beriberi. Int. Heart J. 46(4):751-9, 2005

Kelser RA. A complement-fixation test for Chagas disease employing an artificial culture antigen. Am J Trop Med., 16: 405-416, 1936

Kropf S Petraglia, Azavedo N, Ferreira LO. Biomedical research and public health in Brazil: the case of Chagas disease, 1909-1950. Social History of Medicine 16(1): 111-129, 2003

Lake JA, de la Cruz VF, Ferreira PC, Morel C, Simpson L.. Evolution of parasitism: kinetoplastid protozoan history reconstructed from mitochondrial rRNA gene sequences. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 85, 4779-4783, 1988

Laranja F, Dias E, Nóbrega G. Clínica e Terapêutica da Doença de Chagas. Revista Brasileira de Medicina, 5(8,9,10): 591-595, 671-681 e 738-749, 1948

Laranja FS, Dias E, Pellegrino J. Chagas' heart disease: a cardiological entity. Ier. Congress Mondial de Cardiologie. Paris, Resumes, p. 302. 1950

Laranja Fs, Dias E, Duarte E, Pellegrino J. Observações clinicas e epidemiológicas sôbre a moléstia de Chagas no oeste de Minas Gerais. Hospital (Rio J). 40(6): 945-88, 1951



Laranja FS, Dias E, Nóbrega GC, Miranda J, Chagas' disease. A clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation*, 14: 1035-1060, 1956

Laranja FS. Evolução dos conhecimentos sôbre a cardiopatia da doença de Chagas: revisão crítica da literatura. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*; 47(3/4): 605-69, 1949.

Lent H, Valderrama A. Hallazgo en Venezuela del triatomino *Rhodnius robustus*. Larrousse, 1927 en la palma *Attalea maracaibensis* Martins. *Bol Dir. Malaria Sam Amb* 13: 175-9, 1973

Lent H, Wygodzinsky P. Revision of the *Triatominae* (Hemiptera, *Reduviidae*) and their significance as vectors of Chagas disease. *Bulletin of the American Museum of Natural History* 163, 125-520, 1979

León LA. Contribución a la historia de los transmisores de la Enfermedad de Chagas. *Medicina, México*, 39, 491-495, 1959

León LA. Contribución a la Historia de los Transmisores de la Enfermedad de Chagas. (Del siglo XVI al XIX). *Anais do Congresso Internacional sobre a Doença de Chagas. Vol III. Río de Janeiro*, pp. 761-770. 1962

Lieb J. The paradoxical advantages and disadvantages of natural selection: The case history of Charles Darwin. *Medical Hypotheses*, 69(6): 1375-1377, 2007

Lizarraga, R. Descripción breve de toda la Tierra del Perú, Tucuman, Rio de la Plata y Chile. En: *Historiadores de Indias, Nueva Biblioteca de Autores Españoles, Madrid Vol. JI*, pp. 544 - 645. 1909

Longa A, Scorza JV. *Acrocomia aculeata (Palmae)*, hábitat silvestre de *Rhodnius robustus* en el Estado Trujillo, Venezuela. *Parasitol. Latinoam.*, 60: 17 - 24, 2005

López JE, Maekelt GA. La Miocarditis Crónica Chagásica en Adultos. Descripción clínica de casos puros de Miocarditis Crónica Chagásica sin asociación con otras enfermedades. *Arch. Ven. Med. Trop. Parasit. Méd.*, 3(2): 107-124, 1960

Löwy I. The controversy on the early history of Chagas disease. *Parassitología*, 47: 329-333, 2005

Macedo AM, Machado CR, Oliveira RP, Pena SD. *Trypanosoma cruzi*: genetic structure of populations and relevance of genetic variability to the pathogenesis of chagas disease. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 99(1): 1-12, 2004

Maekelt GA. Investigación de sangre de donantes, mediante la reacción de desviación del complemento para el diagnóstico de la Enfermedad de Chagas. *Acta Méd. Venezolana*, 5: 104-107, 1954



Maekelt GA, López JE. Reacción de desviación del complemento para el diagnóstico de la forma crónica de la enfermedad de Chagas. Acta Cient. Venezolana, 7: 128-130, 1956

Maekelt GA, López JK. La Enfermedad de Chagas en el área de influencia del Hospital Central de Valencia. Salud Pública, III (11): 71-100, 1957

Maekelt GA. Contribución para el estudio de la Enfermedad de Chagas en Venezuela. investigaciones serológicas de la Enfermedad de Chagas mediante la RFC. Archiv. Venezol. Med. Trop. y Parasitología, III (1): 252-272, 1959

Marco-Aurelio Vila: Aspectos geográficos del Estado Portuguesa (Caracas, 1954) p.7. Naciones Unidas. Demográfic Yearbook . Nueva York, 1952

Mayer M, Pifano-C F. Nuevos métodos para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Rev. San. Asis. Soc., 6(3): 311-316, 1941

Mayer M, Pifano C., Félix. O diagnostico da molestia de Chagas por intradermoreação con cultivo de Schizotrypanum cruzi. Brasil Medico. LV(18): 317-319, 1941a

Mayer M, Pifano F. Nuevos metodos para el diagnostico de la enfermedad de chagas. Revista de Sanidad y Asistencia Social. Rev. San. Asis. Soc., VI (3): 311-316, 1941b

Mayer M, Pifano C F, Medina R. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Chagas en Venezuela. XI Conferencia Sanitaria Panamericana. Cuadernos amarillos nº 30. Ed. Grafolit. Caracas. 1946

Mazza S, Basso G, Basso R. Naturaleza histopatológica de reacciones alérgicas cutáneas provocadas en chagásicos con lisados de cultivos de *S. Cruzi*. Misión de Estudios de Patología Regional, MEPRA, 64: 3-143, 1943

Méndez Gimón Algunas experiencias sobre schizotrypanosomiasis americana: estudio experimental y clínico sobre el xeno-diagnostico. Tesis D.C.M. Un. Cl. Ven. Caracas, Gráficas. 1936

Mesnil, F. Identificación de Vuelques Trypanosomiasis Pathogenes. Bull. Soc. Path. Exoc. Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique, III: 376, 1910

Mijares MS. Contribución al estudio de la patología de la miocarditis crónica chagásica en Venezuela. Morfología. Relacion anatomoclinica. Revision de 130 autopsias. Archivos del Hospital Vargas, VII(3-4): 117-212, 1965



Monteiro FA, Escalante AA, Beard CB. Molecular tools and triatomine systematics: a public health perspective. *Trends Parasitol.*, 17(7): 344-7, 2001

Monteiro FA, Barrett TV, Fitzpatrick S, Cordon-Rosales C, Feliciangeli D, Beard CB. Molecular phylogeography of the Amazonian Chagas disease vectors *Rhodnius prolixus* and *R. robustus*. *Mol. Ecol.*, 12(4): 997-1006, 2003

Morris W, Knauer CM. Cardiopulmonary manifestations of schistosomiasis. *Semen. Respir. Infect.*, 12(2): 159-70, 1997

Núñez Tovar M. Insectos venezolanos transmisores de enfermedades. Trabajo de contribución al Tercer Congreso Venezolano de Medicina. Lit. del Comercio. Caracas. 1921

O'Daly JA. Estudio anatómico sobre sífilis cardio-vascular en el Hospital Vargas. *Gac. Med. Caracas*, 50: 122-127, 1943

O'Daly JA. Conferencia sobre miocarditis. Caracas, Hospital Vargas, 1939; citado por Puigbo JJ, 2001

Pellegrino, J. A reação intradérmica com antígeno de "schizotrypanum cruzi" na doença de chagas experimental do cão. *Revista Brasileira de Biologia*, 6(4): 443-450, 1946

Pellegrino, José. A doença de Chagas em Minas Gerais; Esboço crítico dos trabalhos publicados até 1951. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 51: 611-668, 1953.

Pellegrino J, Borrotchin M, Leite G, Brener Z Inquérito sôbre a doença de Chagas em candidatos a doadores de sangue. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*; 49:555-64, 1951

Pifano-C F, Gómez Peraza A. Infección natural de *rhodnius prolixus* (Stål, 1859) por el *schizotrypanum cruzi* en el caserío "Los Yabos", Estado Lara. Presencia del *eutritoma maculata* (Erichson, 1848; Pinto, 1931) en la región. *Pub. Asoc. Méd. Yaracuy*, I(1): 15-16, 1938b

Pifano-C F. Reduvidéos hematófagos de los Valles del Yaracuy. Su infestación en la naturaleza por el *schizotrypanum cruzi*, Chagas, 1909. *Bol. MASA*, I (3): 1941-1944, 1938b

Pifano-C F. Algunas investigaciones para el estudio de la esquizotripanosis americana o enfermedad de Chagas en los Valles del Yaracuy: resultados del xenodiagnóstico en infecciones experimentales y humanas. *Pub. Asoc. Méd. Yaracuy*, I(1): 3-9, 1938c

Pifano-C F. Un caso de enfermedad de Chagas en el caserío de Guarativana (Dto. Sucre, Estado Yaracuy) comprobado por el xenodiagnóstico. Estudio de algunos factores epidemiológicos del lugar relacionados con esta dolencia. *Rev. Pol. Caracas*, VIII(43): 2897-2906, 1938d



Pifano-C F. Enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy. Presentación de caso agudo diagnosticado por el examen directo de sangre. Rev. Pol. Caracas, 39, 2653-2655, 1938e

Pifano-C F. Anotaciones acerca del *Psammolestes arthuri* Pinto, 1936 (Hemíptera, Heteróptera, Triatomidae); reduvídeo hematófago encontrado en nidos de "cucaracheros de monte" (*¿Dendrocolaptidae?*) en un sector de los valles del Yaracuy. Su importancia como probable vector en la naturaleza del *schizotrypanum cruzi* Chagas, 1909. Gac. Méd. Caracas, XLV(16): 241-245, 1938f

Pifano-C F. Sobre un portador sano de *Schizotrypanum cruzi* chagas en La Victoria, Estado Aragua. Gac. Méd. Caracas, 47(13):204, 1939a

Pifano-C F. Nota y comentarios sobre un caso agudo de enfermedad de Chagas con edema palpebral unilateral comprobado en el Estado Yaracuy. Arch. Ven. Puer. Ped., I, 3, 161-167, 1939b

Pifano-C F. *Eutriatoma nigromaeulata*, especie venezolana encontrada infestada por el *schizotrypanum cruzi*. Rev. Pol. Car. 46, 3115-3118. 1939c

Pifano-C F. Nota sobre la infestación experimental y en la naturaleza del *psammolestes arthuri* (Pinto, 1926) por el *schizotrypanum cruzi*, Chagas, 1909. Gac. Méd. Caracas, XLVII, 22, 433-435, 1939d

Pifano-C F, Lent H: Datos experimentales sobre la infestacao do eutriatoma nigromaeulata (Stål, 1872) pelo *schizotrypanum cruzi* Chagas, 1909, e sua redescricao. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, XXXIV(4): 627-635, 1939e

Pifano-C F, Lent H: *Eutriatoma nigromaeulata* (Stål, 1872) n. comb., especie venezolana encontrada infestada por el *schizotrypanum cruzi* (Chagas, 1909). Nota previa. Brasil Médico, 27: 685-686 y en Rev. Pol Caracas, 46, 3115-3118, 1939f

Pifano-C F, Medina, Rafael: Sobre un triatomideo del género eratyryrus comprobado en el Estado Yaracuy, Venezuela. Rev. Med. Vet. Par. 11, 1-2, 45-47, 1940a

Pifano-C F, Lent H: Sobre a identidade dos géneros *Panstrongylus* Berg 1879 et Mestor Kirkaly, 1904. Redescricao de *panstrongylus rufo-tuberculatus* encontrado da Venezuela naturalmente infectados pelo *schizotrypanum cruzi*. Rev. Entomol., XI(3): 629-639, 1940b

Pifano-C F. Sobre un Tripanosoma de *Coendu Prensitis* b (Puerco-espín). Posible reservorio de *Schizotrypanum cruzi* en la naturaleza. Gac. Méd. Caracas, 48(7):77-78, 1940c

Pifano-C F. La epidemiología de la enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy. Rev. San. Asis. Soc., VI(3): 303-310, 1941a

Pifano-C F. La enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy, Venezuela. Gac. Méd. Caracas, 48(3):201-206; 48(4):209-216 1941; 48(5):220-227; 48(6):232-236 1941; 48(7):244-246, 1941b



Pifano-C F, Mayer M. O diagnostico da molestia de Chagas por intradermo-reacao con cultivo de *schizotrypanum cruzi*. Brasil Medico. LV, 18. 317-319, 1941c

Pifano C., F, Benaím Pinto H. La miocarditis crónica en Venezuela. Estudio analítico y intético del problema etio-patogénico de la miocarditis crónica en el medio rural venezolano. Arch.Venez. Med. Trop. Parasit. Med., 2: 223-234, 1950

Pifano C., F. Algunos aspectos de la Enfermedad de Chagas en Venezuela. Arch.Venez. Med. Trop. Parasit. Med., 3, 73-99, 1960

Pifano C., F. Evaluación de los procedimientos de laboratorio empleados en el diagnostico de la enfermedad de chagas. Bol. Ofic.. Sanit. Panam., 49:563-571, 1960

Pifano C., F. Aspectos de Medicina Tropical en Venezuela. Temas de Catedra. Organizacion De Bienestar Estudiantil (OBE). Universidad Central de Venezuela. Caracas. 1964

Pifano C., F, Anselmi A, Maekelt G. A, Anselmi G, Díaz Vázquez A. Estudio sobre la miocardiopatía chagásica en el medio rural venezolano. Rev. Ven. S.A.S., 31: 87-89, 1966

Pifano C., F. Algunos aspectos en la ecología y epidemiología de las enfermedades endémicas con focos naturales en el área tropical, especialmente en Venezuela. Minist. Sanid. Asist. Soc., Caracas. 1969

Pifano C., F. La dinámica epidemiológica de la enfermedad de Chagas en el Valle de Los Naranjos, estado Carabobo, Venezuela. I. Contribución al estudio de los focos naturales silvestres de *Schizotrypanum cruzi* Chagas, 1909. Arch. Venez. Med. Trop. Parasit. Méd. 5: 3-29, 1973

Pino Pou R.: Nota alrededor de la enfermedad de Chagas. Gac. Med. Caracas, 26:113-114, 1919

Pons A. Algo más sobre la dolencia de Chagas en Venezuela. Gac. Med. Caracas, 43, 300, 1936 y S.E.M., 24-27, 6, 1936

Prata A. Evolution of the Clinical and Epidemiological Knowledge about Chagas Disease 90 Years After its Discovery. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 94, Suppl. I: 81-88, 1999

Puigbo JJ, Rhode JR, Barrios HG, Suarez JA, Yopez CG. Clinical and epidemiological study of chronic heart involvement in Chagas' disease. Bull. World Health Organ., 34(5): 655-669, 1966

Puigbo JJ, Nava Rhode JR, Carcia Barrios H, Gil Yopez C. A 4-year follow-up study of a rural community with endemic Chagas' disease. Bull. World Health Organ., 39(3):341-348, 1968



Ramírez Pérez J. Revista venezolana de Sanidad y Asistencia Social de Venezuela Ministerio de Sanidad y Asistencia Social - Página 11, 1960

Ramírez Pérez J. Study of the anatomy of *Rhodnius prolixus*. Rev. Venez. Sanid. Asist. Soc., 34(1):9-98, 1969

Reichenow E. Beitrage zur Keuntnis der Chagas krankheit. Archiv f'ur Schiffs- und Tropen-hygiene, Leipzig, 38, 459-477, 499-516, 1934

Reyes-Lugo M, Rodríguez-Acosta A. Domiciliation of the sylvatic Chagas disease vector *Panstrongylus geniculatus* Latreille, 1811 (Triatominae: Reduviidae) in Venezuela. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 94(5): 508, 2000

Rísquez J. Tripanosomiasis Americana en Venezuela. Bol. Hosp., 11: 4-10, 1911

Rísquez JR. El bicho o rectitis epidémica de Venezuela. Gac. Méd. Caracas, 21(14): 145-148, 1914

Rísquez JR. Tripanosomosis de los reduvidos de Venezuela. Gac. Med. Caracas, XLI(7): 97-99, 1934 y en Bol. MSAS, I(8): 697-702, 1934

Romaña C. La enfermedad de Chagas. López Libreros Editores. Buenos Aires. 1963

Romaña C. "Acerca de un síntoma inicial de valor para el diagnóstico de forma aguda de la enfermedad de Chagas, La conjuntivitis esquizotripanosica unilateral (Hipótesis sobre puerta de entrada conjuntival de la enfermeda)." Mission de Estudios de Patologia Regional Argentina, MEPRA, Publicación no. 22 (Julio), pp. 17-28, 1935

Rothhammer F, Allison MJ, Nunez L, Standen V, Arriaza B. Chagas' disease in pre-Columbian South America. Am. J. Phys. Anthropol., 68(4): 495-8, 1985

Sabin AB, Feldman HA. Dyes as Microchemical Indicators of a New Immunity Phenomenon Affecting a Protozoon Parasite (*Toxoplasma*). Science, 108: 660-663, 1948

Salo WL, Aufderheide AC, Buikstra J, Holcomb TA. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91(6): 2091-2094, 1994

Saphir, O. Myocarditis. General Reviews. Myocarditis a general review, with an analysis of two hundred and forty cases Arch. Pathol., 32:1000-1037, 1941

Schofield CJ. Biosystematics of the Triatominae. In: Service MW, ed. Biosystematic of haematophagous insects. Special volume 37. Systematics association. Oxford: Clarendon Press. p. 284-312. 1988.



Schofield CJ. Triatominae: Biology and Control, Eurocommunica Publications., Bognor Regis, Reino Unido, 1994

Schofield CJ, Dujardin JP. Chagas disease vector control in Central America. *Parasitol. Today*, 13(4): 141-4, 1997

Schofield, CJ, Dujardin, J.P. Theories on the evolution of Rhodnius. *Actualidades Biologicas* 70: 183–197, 1999

Schofield CJ. Biosystematics and evolution of the Triatominae. *Cad. Saude Publica*, 16, Suppl., 2:89-92, 2000

Scorza JV, Álvarez A, Ramos I, Dagert C, Díaz-V A, Torrealba JF. Estudio comparativo de las alteraciones citoplásmicas del *Trypanosoma cruzi* de cultivo cuando se le incubaba con sueros de pacientes chagasicos y de personas normales. *Gac. Med. Caracas*, 64(10-12): 435-438, 1956

Simpson AG, Stevens JR, Lukes J. The evolution and diversity of kinetoplastid flagellates. *Trends Parasitol.*, 22(4): 168-74, 2006

Stål C. Monographie der Gattung *Conorhinus* und Verwandten. *Berliner Entomologische Zeitschrift*, 3, 99-117, 1859 (<http://eclat.fcien.edu.uy/index.htm>).

Stevens JR, Gibson WC. The evolution of pathogenic trypanosomes. *Cad. Saude Publica*. 15(4): 673-84, 1999

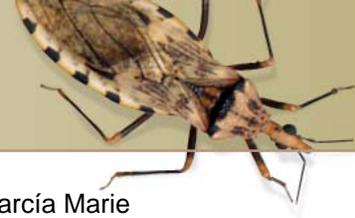
Stevens JR, Noyes HA, Dover GA, Gibson WC. The ancient and divergent origins of the human pathogenic trypanosomes, *Trypanosoma brucei* and *T. cruzi*. *Parasitology*, 118: 107–16, 1999

Stevens JR, Gibson W. The molecular evolution of trypanosomes. *Parasitol. Today*, 15(11):432-7, 1999

Stevens JR, Noyes HA, Dover GA, Gibson WC. The ancient and divergent origins of the human pathogenic trypanosomes, *Trypanosoma brucei* and *T. cruzi*. *Parasitology*, 118 (Pt 1): 107-16, 1999

Stevens JR, Noyes HA, Schofield CJ, Gibson W. The molecular evolution of *Trypanosomatidae*. *Adv. Parasitol.*, 48: 1-56, 2001

Suárez C B de, Contribución de los anatomopatólogos venezolanos al estudio de la miocarditis chagastica en nuestro país. *VITAE*, Acamedia Biomédica Digital, <http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeDieciocho/Articulos/Anatomiapatologica/ArchivosHTML/introduccion.htm>



- Suárez Claudia B. de, Velásquez Guillermo, Rovira José Avilán, Puigbó Juan José, García Marie Laure. Enfermedades del miocardio: Estudio en 1891 autopsias (1994-1999). Gac. Méd. Caracas, 109(4): 497-507, 2001
- Tejera E. La Tripanosomiasis Americana o enfermedad de Chagas en Venezuela. Gac Med. Caracas, 26(10):104-108, 1919
- Tejera E. La Tripanosomiasis Americana o enfermedad de Chagas en Venezuela. (Nota Preliminar). An. Direc. Sanidad Nac., (1/2):73-84, 1919
- Tejera E. La tripanosoma américaine au maladie de Chagas au Vénézuéle. Bull. Soc. Path. Exot., XII, 8: 509-513, 1919
- Tejera E. Primer caso de Tripanosomiasis Americana en el Estado Miranda. Gac. Med. Caracas, 26 (11): 113, 1919
- Tejera E. Primer caso de Tripanosomiasis Americana en el Estado Miranda. An. Direc. Sanid Nac., I(2): 85-86, 1919
- Tejera E. La Tripanosoma américaine au Vénézuéla. Bull. Soc. Path. Exot. 12: 8, 1919
- Tejera E. Contribution a l'étude du tripanosome venezuelense (en colab. con M. Léger). Bull. Soc. Path. Exot., XIII(7) : 576-588, 1920
- Tejera E. Un nouveau flagelle du *Rhodnius prolixus* tripanosoma rangeli n. sp. Bull. Soc. Path. Exot., XIII(7): 527-530, 1920
- Tejera E. Trypanosomiase des animaux au Venezuela. Bull. Soc. Path. Exot., XIII(4): 297-305, 1920
- Tonn R, Carcavallo R, Ortega R. Notas sobre biología, ecología y distribución geográfica de *Rhodnius robustus* Larrrousse, 1927 (Hemipt. *Reduviidae*) en Venezuela. Bol. Dir. Malar. San. Amb., 16: 158-162, 1976
- Tonn RJ, Carcavallo R, Ortega R, Carrasquero B. Método de estudio de triatominos en el medio silvestre. Bol. Dir. Malariol. San. Amb., 16: 146-52, 1976
- Tonn RJ, Telford SR, Cedillos R, Gonzalez J, Otero M. Infección por tripanosomas en mamíferos silvestres de Venezuela. Bol. Dir. Malar. San. Amb., 22: 23-33, 1982
- Torres CM, Gajardo Tobar R, Romana C. Enfermedad de Chagas Bol. Ofic. Sanit. Panam. 29(5): 536-40, 1950



Torrealba JF. Investigaciones sobre la Enfermedad de Chagas. Recopilación de trabajos. Fasc 1-6, San Juan de los Morros, Estado Guárico, Venezuela. 1934

Torrealba JF. Breves notas para el estudio de algunas parasitosis intestinales en Zaraza y otras poblaciones del Guárico y Anzoátegui. 39(23):353-358, 1932

Torrealba JF Tripanosomiasis y Rhodnius. Gac. Med. Caracas, 40(13): 178-179, 1933

Torrealba JF. Pequeñas observaciones sobre el Rhodnius prolixus y tripanosomosis en el Distrito Zaraza (Guárico). Gac. Méd. Caracas, 40(13): 179-181, 1933

Torrealba JF. Primer caso de Tripanosomiasis Americana diagnosticado en el estado Guárico por el examen directo de la sangre. Gac. Méd. Caracas, 41:275-279, 1934a

Torrealba JF. Algo más sobre tripanosomiasis ensayos de xenodiagnóstico. 41(3):33-37, 1934b

Torrealba J F: La enfermedad de Chagas, una segunda serie de xenodiagnósis. El primer caso de forma cardíaca pura descrito en Venezuela. Gac. Méd. Caracas, (LII?) 42:24:373-37, 1935

Torrealba JF. La maladie de Chagas au Venezuela. Découverte et recherches dans la Région de Zaraza. Lit. Imp. Vargas. Caracas. 1935

Torrealba JF. 1935. Consideraciones sobre la Enfermedad de Chagas en Zaraza. Gac. Med. Caracas, 23: 356-361, 1935

Torrealba JF. 1935. Consideraciones sobre la Enfermedad de Chagas en Zaraza. Gac. Med. Caracas, 23: 372-378, 1935

Torrealba, J. F. La Enfermedad de Chagas. Investigación y descubrimiento en la región de Zaraza, Edo. Guárico. 1935

Torrealba JF y Dias E. Infección del T. maculata por el schizotrypanum cruzi. Gac. med. Caracas, 43(24): 377-379, 1936

Torrealba JF. Breves investigaciones sobre la enfermedad de Chagas (y varios). Gac. Med. Caracas, 44(14): 211-219, 1937

Torrealba JF. El primer caso de enfermedad de Chagas diagnosticado en Zaraza por empistaje debido al edema monocular, conjuntivitis esquizotripanosómica o signo de Romaña. Gac. Med. Caracas, 44(21): 321-323, y 337-339, 1937



Torrealba JF. La enfermedad de Chagas. Gac. Med. Caracas, 47(20): 407-410; 47(21): 418-423; 47(22): 430-433; 47(23): 442-450; 47(24): 454-458, 1939

Torrealba JF. Resumen de la Práctica del Xenodiagnóstico para la enfermedad de Chagas en Zaraza [Guárico, Venezuela]. Sesenta y seis pruebas con veintidós resultados positivos. Rev. Med. Vet. y Paras., Caracas, II(1 y 2): 25-48, 1940.

Torrealba JF. Pequeños apuntes para la epidemiología de la Enfermedad de Chagas en el Estado Guárico. Gac. Med. Caracas, 50(11): 115-119, 1943

Torrealba JF. Investigaciones sobre enfermedad de Chagas en el Estado Guárico, Venezuela. Gac. Med. Caracas, 50(1): 3-5, 1943

Torrealba JF. Resumen de la labor xenodiagnóstica para enfermedad de Chagas, en animales, realizada en Zaraza hasta diciembre de 1941. Gac. Med. Caracas, 50(21): 225-226, 1943

Torrealba JF. Informaciones sobre enfermedad de Chagas en el Estado Guárico. Gac. Med. Caracas, 51(4):31-37, 1944

Torrealba JF. Nota preliminar sobre penicilina y *Schizotrypanum cruzi*. Gac. Med. Caracas, 52(16): 188-189, 1944

Torrealba JF. Investigación acerca de la enfermedad de Chagas en el Estado Guárico. Gac. Med. Caracas, 53(18-24): 168-174, 1945

Torrealba JF. Una pequeña nota sobre el primer caso agudo de tripanosomosis rangeli, comprobado en Venezuela. 58(1-6):51-57, 1950

Torrealba JF, Pieretti RV, Ramos I, Díaz Vásquez A, Hernández Pieretti O. Encuesta sobre enfermedad de Chagas en la Penitenciaría General de Venezuela. Gac. Med. Caracas, 67(7-12): 19-58, 1958

Torrealba JF. Alrededor de mis veinticinco años de investigación sobre enfermedad de chagas en Venezuela. En: Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas en San Juan de los Morros. Estado Guárico- Venezuela. Recopilación. Fascículo VI. Caracas. Imprenta Nacional. 1958

Torres M. Alguns fatos que interessam á epidemiolojia da moléstia de Chagas. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 7, 120-138, 1915

Vago AR, Andrade LO, Leite AA, d'Avila Reis D, Macedo AM, Adad SJ, Tostes S Jr, Moreira MC, Filho GB, Pena SD. Genetic characterization of *Trypanosoma cruzi* directly from tissues of patients



with chronic Chagas disease: differential distribution of genetic types into diverse organs. Am. J. Pathol., 156(5): 1805-9, 2000

Villela E, Bicalho, C. As pesquisas de laboratorio no diagnostico da molestia de Chagas. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 16(1): 14-29, 1923

Vizcarrondo R., O. Dos nuevas especies de rhodnius para Venezuela. Rev. Med. Cir. Maracay, pp. 155-156, 1935

Vizcarrondo R., O. Notas sobre la enfermedad de Chagas y en particular en el Edo. Aragua. Rev. San. Asis. Soc., X(5-6): 635-666, 1945

Walker F. Catalogue of the specimens of Hemiptera Heteroptera in the collection of the British Museum. BM(NH) London. 1873

WHO. Control of Chagas disease. WHO Technical Report Series 811. 1991

WHO. Second Report of the WHO Expert Committee, Control of Chagas Disease. Technical Report series 905, Geneve. 2002

Yorke W. Chagas' disease. Critical review. Tropical Diseases Bulletin, 34: 275-300, 1937

Zeledón R Los vectores de la enfermedad de Chagas en America. In: Simposio Internacional sobre Enfermedad de Chagas, Sociedad Argentina de Parasitología. Buenos Aires. pp. 327-345. 1972

Zeledón R. Some historical facts and recent issues related To the presence of *Rhodnius prolixus* (Stal, 1859) (Hemiptera: *Reduviidae*) In Central America. Entomol. Vect. 11(2): 233-246, 2004
<http://www.ugf.br/editora/revistas/entomologia/eyv2004/eyv11n2/art3b.pdf>

Zucchi A. Prehistoric Human Occupations of the Western Venezuelan Llanos. American Antiquity, 38: 182-190, 1973