



La Enfermedad de Chagas: El Descubrimiento

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

"There is a considerable mass of data which indicates that possibly American trypanosomiasis is responsible for an enormous amount of human disease in the huge endemic areas of South America, and any test, such as the Machado reaction, which may throw light on the matter, is well worthy of the most careful investigation." (Yorke W, 1937)

Introducción

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas es una enzootia (del gr. ἐν, en, y ζώοτης, naturaleza animal; enfermedad que acomete a una o más especies de animales en determinado territorio, por causa o influencia local).

En su forma clásica y hasta romántica, la historia de la enfermedad designada con el epónimo de Chagas, comienza a partir del año 1907. Ese año un joven médico, Carlos Justiniano Ribeiro Chagas, médico trabajando en el «Instituto Soroterápico de Manguinhos», posteriormente Instituto Oswaldo Cruz, de Río de Janeiro, es enviado por ese Instituto a la pequeña villa de Lassance, cerca del Río São Francisco, para combatir una epidemia de malaria entre los trabajadores de una nueva línea de ferrocarril a la ciudad de Belém en el Amazonas; el brote había entorpecido la construcción del tren *Central do Brasil*.

Carlos Chagas, en 1907, "instalado en Lassance, en medio de una población acosada por el paludismo, las enfermedades parasitarias intestinales, la anemia tropical, el bocio y el cretinismo endémicos, además de otros síndromes carenciales y parasitarios, el joven investigador detuvo su atención en unos insectos hematófagos que pululaban en las chozas de barro y paja de la zona, los "barbeiros", insectos que fueron denominados entonces *Conorrhinus megistus*, nombre corregido más tarde por el ahora aceptado de *Panstrongylus megistus*, Burm, 1835. Estas chinches de gran tamaño se nutrían de la sangre del hombre y de los animales domésticos que habitaban los ranchos o cafuas." (Romaña C, 1961). Carlos Chagas, hace así un extraordinario descubrimiento: un parásito humano y la enfermedad causada por su infección, la que se conocerá ese mismo año, 1909, como "enfermedad de Chagas". Los logros científicos implicados en el descubrimiento y la etapa inicial de las investigaciones sobre esta enfermedad fueron reconocidos inmediatamente en Europa con el otorgamiento del Premio Schaudinn en Protozoología en 1912. Pero, el ímpetu inicial no se sostuvo por largo tiempo, y el interés en la enfermedad de Chagas declinó una década después de su descubrimiento.



Existe una vasta literatura sobre Carlos Chagas y la historia de la enfermedad de Chagas, incluyendo la de su propio hijo Carlos Chagas (Chagas Filho C, 1968). Sin embargo, en los últimos años varias revisiones sobre esta historia han sido publicadas (Benchimol J, Texeira, LA, 1993; Coutinho M, 1999; Delaporte F, 1999; Kropf S 2005, Prata A, 1999) con diferentes visiones y distantes de la de los libros de texto, especialmente las escritas por Coutinho y Pinta Dias, Delaporte, Kropf, Azevedo y Ferreira, y por Stepan (Coutinho M, Pinta Dias JC, 1999; Delaporte F, 1997, 1999, 2005; Kropf S et al., 2003; Stepan NL, 1993). Estos autores presentan tres enfoques distintos de la “clásica” historia de la enfermedad de Chagas planteando, además de su fase de descubrimiento, 1. la “deconstrucción” [desmontaje de un concepto o de una construcción intelectual por medio de su análisis, mostrando así contradicciones y ambigüedades] en los años 1920 de un hecho científico previamente encerrado en una “caja negra” (Coutinho y Pinta Dias en 1999). 2. El largo y complicado proceso de construcción de una nueva enfermedad (Kropf S et al., 2003). Y 3. un tercer enfoque, la descripción en 1935, de una nueva entidad nosológica “que reemplaza una enfermedad errónea y en gran medida imaginaria” (Delaporte F, 1997, 1999, 2005). El interés de Delaporte se centró en el descubrimiento de la verdad nosológica, en los conceptos desarrollados por los investigadores y luego evaluados por la epistemología, por la doctrina de los fundamentos y métodos del conocimiento científico. (véase la revisión de Löwy I, 2005).

Francisco Laranja, Aluizio Prata, Marília Coutinho, e inclusive Carlos Chagas Filho, dividen de esta manera, la historia de la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas en 3 períodos:

- El primer período o período histórico: la tiroiditis parasitaria, 1909-1915
- Segunda etapa o de deconstrucción: El escepticismo, las dudas y las críticas, 1916-1935
- Tercera etapa: La consolidación o período de reconstrucción, 1934-1960

El primer período, o período histórico. La tiroiditis parasitaria, 1909-1915

“Entretanto, paralelamente poucos dos conceitos principais
formulados por Chagas não se conservam íntegros.”

Chagas Filho C, 1968

En 1949 en su artículo “*Evolução dos conhecimentos sobre a cardiopatia da doença de Chagas: revisão crítica da literatura*” Francisco S. Laranja (Laranja FS et al., 1949) planteo una primera etapa histórica que corresponde al descubrimiento de la enfermedad por Chagas, en el año de 1909, en Lassance, Estado de Minas Gerais. Comprende, igualmente, la descripción de las manifestaciones clínicas esenciales de la enfermedad y en la cual distinguió la forma aguda y varias formas de manifestación clínica crónica. Incidentalmente, este artículo fue traducido por Díaz Vázquez y Torrealba e impreso en la Imprenta Nacional en 1954. Esta primera etapa es llamada “*etapa histórica*” por Chagas Filho.

La secuencia de los acontecimientos que condujeron al descubrimiento de la tripanosomiasis americana son bien narrados por Matthias Perleth [[Apéndice 1](#)]:

“Chagas y su colaborador Belisario Penna se alojaron en Lassance, una pequeña ciudad en la ribera. Durante un viaje a la ciudad de Pirapora, Penna y Chagas “entramos en conocimiento del *barbeiro*, mostrado a nosotros por el Dr. Cantarino Motta, jefe del comité de ingeniería”. El hábito de chupar sangre del insecto y de su proliferación en viviendas humanas atrajeron la atención de Chagas, por cuanto inmediatamente sospechó que podía ser un transmisor de un parásito humano o de otro vertebrado. Una vez que esta hipótesis fue generada, Chagas comenzó a



investigar el insecto. En su tracto digestivo posterior, encontró "numerosos flagelados con la apariencia de critidias" (Chagas 1922).

Previamente, Chagas había encontrado otro tripanosoma, *T. minanense*, como parásito regular del mono *Callithrix penicillata*. Por lo tanto, él asumió que las formas critidias recién encontradas en el insecto triatomino representaban una fase en el ciclo vital del *T. minanense*. Chagas envió los insectos infectados al Oswaldo Cruz a fin de que se alimentasen en monos sanos, porque monos no infectados no estaban disponibles en el norte de Minas Gerais. Después de veinte a treinta días, Chagas examinó la sangre de los monos inoculados y encontró de modo inesperado un tripanosoma que era totalmente diferente del *T. minanense* y de las otras especies conocidas del género tripanosoma. El primer informe sobre este nuevo tripanosoma fue publicado en el "*Archiv Tropenhygiene für Schiffs- und Tropenhygiene*" en 1909. Este artículo estaba fechado el 18 de diciembre de 1908. En esta publicación, Chagas divulgó sus hallazgos de parásitos de una forma redondeada, y no flagelados en los pulmones de los animales infectados, que él asumió ser parte del ciclo vital del *T. cruzi*. Estos organismos, sin embargo, fueron identificados más adelante como *Pneumocystis carinii*. Posteriormente, Chagas inoculó con éxito otros animales como conejos, cobayos y cachorros de perros, y caracterizó aún más la nueva especie, que fue nombrada *Trypanosoma cruzi* de en el honor de Oswaldo Cruz (Chagas 1909a, 1911 a, 1922, Chagas Filho 1988).

Alertado por encontrar que el nuevo parásito era capaz de infectar a diversos huéspedes vertebrados, Chagas volvió a Minas Gerais para comprobar el huésped vertebrado verdadero del *T. cruzi*. Además, Chagas esperaba, además, clarificar la naturaleza de un número de desórdenes inexplicados entre la población en el norte de Minas Gerais. Estos síntomas, observados especialmente en niños, eran anemia, decaimiento físico, retraso de desarrollo e infantilismo, linfadenopatía, hepato y esplenomegalia, accesos de fiebre, edema palpebral, edema de otras partes del cuerpo y deterioro en la inteligencia (Chagas 1909b, 1909d).⁶⁹ Es de hacer notar que en el artículo de 1909 no se menciona ninguna condición bociosa que desempeñara un papel central en el concepto de la enfermedad hasta después de 1910. Los pacientes que sufrían de estas condiciones sin clasificar se examinaron para la presencia del *T. cruzi* en muestras de sangre, pero, se encontró que todos eran negativos. En un gato aparentemente enfermo en una vivienda altamente infestada con los insectos triatominos, sin embargo, se detectó el *T. cruzi*. Chagas pasó una noche en esta vivienda y observó los insectos alimentarse en los habitantes incluyendo una niña de dos años. Cerca de dos semanas después, le presentaron esta niña a Chagas con una alta fiebre, bazo e hígado agrandados, una linfadenopatía, y un mixedema. El "examen del frotis y entre con cubre laminas de cristal reveló la existencia de los flagelados, en buen número", que fueron identificados como *T. cruzi*. Así, la existencia de la forma humana de la tripanosomiasis americana quedó demostrada.⁷⁰ Comunicaciones de este descubrimiento aparecieron en el ya mencionado "*Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene*", "*Brazil-Medico*"⁷¹ y fueron presentados por Oswaldo Cruz el 22 de abril de 1909 en la sesión de la Academia Nacional de Medicina en Río de Janeiro⁷² (Cruz 1909). Poco después de la presentación de Cruz a la Academia Nacional de Medicina, él invitó a grupo de distinguidos médicos para que visitara el lugar en donde el descubrimiento fue hecho.⁷³ La comisión fue abrumada por la brillante presentación de Chagas del "museo de rarezas - varios docenas de pacientes de todas las edades, algunos idiotas, otros paralíticos, otros casos del corazón, tiroides, mixedematosos y asténicos. Los microscopios, dispersados todo sobre las mesas, demostraban tripanosomas en movimiento, o las lesiones anatómicas patológicas. En el nombre de la delegación, la nueva enfermedad, que entonces se pensó clasificar definitivamente



las condiciones patológicas extensamente distribuidas en la región, fue designada "enfermedad de Chagas" por Miguel Couto (Kean 1977, Chagas Filho 1979)"

La descripción y análisis de esta primera etapa o período son planteados por Carlos Chagas Filho, el hijo menor de Carlos Chagas y por Marília Coutinho. Estimamos reproducir a Carlos Chagas, hijo, quien en 1968 nos relata esta "etapa histórica":

"Chegando a Lassance, Chagas é informado da presença de abundatíssimos insetos hematófagos domiciliários - os barbeiros - verificando rapidamente a sua infestação por Tripanosomídeos, novo gênero e espécie que denomina *Schizotrypanum cruzi*.

Como protozoologista, não lhe escapa a possibilidade de que os flagelados por ele descobertos sejam precisamente formas evolutivas de um tripanosoma no seu hospedeiro invertebrado. Em Lassance porém não dispõe de mais que um vagão e um alpendre como domicílio, laboratório e ambulatório. Envia pois insetos a Oswaldo Cruz para inoculações, tendo este grande mestre obtido resultados positivos em *Callithrix* (sagüi).

Verificada a verdadeira natureza taxonômica do tripanosomídeo que descobrira, Chagas, cuja capacidade de trabalho é inesgotável, examina os animais domésticos, nos quais encontra o mesmo tripanosoma.

Daí resta-lhe um passo para a verificação do tripanosoma no sangue do homem e o reconhecimento de uma nova doença. Uma menina, Berenice, paciente de menos de dois anos, que examina em março de 1909, permite realizá-lo. Berenice ainda vive hoje, sem sinais clínicos, portadora todavia de tripanosomas verificáveis ao xenodiagnóstico.

Associando os seus conhecimentos de patologia a uma sólida fundamentação clínica, que lhe havia sido impressa no convívio de Miguel Couto, com quem trabalhara no Rio de Janeiro, Chagas dá assim nova interpretação ao quadro mórbido encontrado em Lassance.

Descreve pormenorizadamente não só os aspectos clínicos da nova doença, como sua patogenia e sua epidemiologia, dando ao mesmo tempo em seus trabalhos alguns elementos de projeção para o futuro, os quais permitiriam os desenvolvimentos mais novos dos estudos da moléstia de Chagas.

Nada importa que nesta primeira descrição e interpretação da doença, Chagas tenha tido dois ou três ímpetus que o levaram a concepções que não viriam a se confirmar; são pequenas nugas que desaparecem ante a vastidão do empreendimento realizado..." (Chagas Filho C, 1968).

Marília Coutinho describe al período entre 1909 y 1915, donde Carlos Chagas descubre el parásito y hace las primeras descripciones de la enfermedad como "*período heroico*". [\[Apéndice 2\]](#)

"Después de que una larga búsqueda, él encontró las formas de la sangre humana en un niño enfermo. Chagas denominó el protozoario como *Trypanosoma cruzi*. El *T. cruzi* fue más que de interés médico. Cuando Chagas publicó su primer artículo sobre el patógeno, también discutió detalladamente sus características morfológicas y de desarrollo, ligando su propio trabajo al de Hartman y de von Prowazek sobre tripanosomas. Por algún tiempo, los científicos alemanes habían estado debatiendo que los tripanosomas y los hemosporidios (el grupo a los cuales pertenecían los parásitos de la malaria) estaban relacionados más de cerca que lo actualmente presumido. ... Chagas fue agudo en precisar que *T. cruzi* tenía características de ambos tripanosoma y. hemosporidio. Era el verdadero 'eslabón perdido' que faltaba, y



dio apoyo a las demandas alemanas para la proximidad taxonómica de los tripanosomas y de los hemosporidios, ganando la credibilidad de Chagas en Europa.

Chagas volvió a la descripción clínica de la enfermedad, e hizo las observaciones detalladas de la condición del corazón de sus pacientes, de la expresión de la fase aguda y de síntomas nerviosos. Las publicaciones de las observaciones de su trabajo reforzaron las amplias implicaciones de su descubrimiento para especialistas, extendiéndose de la protozoología a la patología, y le ganaron reconocimiento inmediato, en el país así como al exterior” (Coutinho M, 1999).

Se ha considerado el descubrimiento de la enfermedad de Chagas como “único in los anales de la medicina” (Perleth M, 1997) en referencia al hecho de un orden inverso en los pasos seguidos en su descubrimiento: Chagas “comenzó, por así decir, en el lado erróneo, con un (posible) vector de un (posible) patógeno causante de una enfermedad aun a ser descubierta y descrita” (Lewinsohn R, 1979). El vector es encontrado en 1908; en los primeros meses de 1909 Chagas observa como el chinche se alimentaba en los habitantes de las viviendas y en uno de ellos, la niña Berenice, describe el primer caso de la parasitosis, de la enfermedad; la tripanosomiasis americana.

La formación de un concepto de enfermedad ocurrirá en 1911 y posterior a que en abril de 1909 Chagas interrumpiera el estudio de la nueva entidad clínica después de la detección del primer caso humano y a fin de estudiar el ciclo de vida del tripanosoma en el laboratorio.

Durante este tiempo publica un detallado estudio de varios aspectos de los tripanosomas; pero, solamente una descripción de tres casos de Chagas agudo; Berenice, José y Joaquina de 2, 8 y 6 años de edad respectivamente. (Chagas C. Nova tripanozomiazee humana. Mem. Inst. O. Cruz 2:159-218, 1909).

“Vamos referir a historia clinica dos dois doentes, em cujo sangue verificamos a presença do Schizotrypanum cruzi.

I. BERENICE, de côr branca, 2 anos de idade, brasileira, nacida na mesma zona onde se encontra. A anamnese ensina: Auzencia completa de fenomenos morbidos até a prezente molestia, cujo inicio é referido á 4 mezes antes. As primeiras manifestações morbidas constaram de acessos febris intensos intermitentes, entrando a creança, desde essa ocasião, em franca decadencia organica. Depois dos primeiros ataques de reação febril a doente tinha periodos longos de apirexia, interrompidos de acessos febris de pouca duração. Não foram referidas perturbações funcionais do sistema nervozo...” (Chagas C. Nova tripanozomiazee humana. Mem. Inst. O. Cruz 2:159-218, 1909). [\[Apendice 3\]](#).

En abril de 1910 Chagas infirió o planteó la hipótesis de que el *T. cruzi* podría estar causalmente asociado o relacionado con el bocio endémico, entidad muy frecuente en el Estado de Minas Gerais (Chagas C., 1910, 1910). Mientras que en su escrito de 1909 sobre la enfermedad de Chagas, la descripción de los síntomas es considerada como absolutamente no específica, para 1911 Chagas refirió a la enfermedad como "*tiroiditis parasitaria*" en algunas ocasiones y al "alto índice epidémico de la enfermedad" (Chagas 1911a), probablemente debido a una supuesta conexión con el bocio endémico, el cual era considerado como problema de salud pública importante para la población rural (Perleth M, 1997). Después de un año de intenso trabajo e investigación, Carlos Chagas publico en 1911 su clásico artículo detallando los cuadros clínicos de la enfermedad (Chagas C, 1911):

Expressão clinica geral da esquizotripanoze.

Na condição morbida, determinada pelo esquizotripano, figuram, de modo constante, diversas síndromes de insuficiencias glandulares endocrínicas,



predominando entre ellas o hipotireoidismo, sendo ainda de grande frecuencia e muito saliente a hipo-epinefria....

A predominancia, nos cazos clinicos, de algumas das sindromes de insuficiencias glandulares e a auzencia de outras fornecem-nos baze para a classificação da *tireoidite parasitaria*.

Dividimos a esquizotripanoze em duas grandes formas clinicas: *infecção aguda* e *infecção cronica*. Certo, entre os cazos destes dois grupos não existem diferenças essenciais, sinão na maior intensidade dos sintomas e no tempo de permanencia delles.

Como infecção aguda comprendemos os cazos clinicos que alem de apresentarem elementos morbidos agudos, mostram parasitos na periferica pelo simples exame a fresco.

Diferenças essenciais no prognostico e tambien a predominancia da sindrome nervosa, levam-nos a dividir em dois grupos os cazos de infecção aguda. Em um delles a relação percentual de letalidade é incomparavelmente maior e muito mais graves são as consecuencias futuras da molestia, pela permanencia de lezões no sistema nervoso central. De regra, nestes cazos, quando não a vida, extingue-se a atividade vital do individuo, reduzido á condição de um paralítico, de um idiota ou de um imbecil. Trata-se aqui da forma meningo-encefalica, predominando, no quadro clinico, os sintomas de meningo-encefalite aguda. No outro grupo figuram os cazos agudos sem manifestações dependentes do sistema nervoso. Nestes o prognostico é mais benigno, havendo, quazi sempre, passagem da molestia ao estado cronico, no qual o individuo, si bem que em condição de inferioridade organica, pode viver no gozo relativo das principais funções.

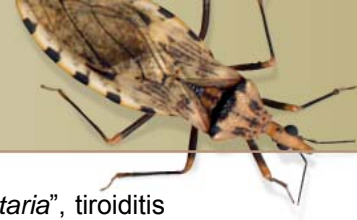
Os cazos de infecção cronica pelo esquizotripano serão classificados em cinco formas clinicas:

- I. Forma pseudo-mixedematoza.
- II. Forma mixedematoza.
- III. Forma cardiaca.
- IV. Forma nervosa.
- V. Formas cronicas com exacerbações agudas.

Constituimos em grupo clinico á parte os cazos de infantilismo, de bocio antigo e de outras condições morbidas, consequentes á molestia, sob a denominação de fenomenos *meta-esquizotripanozicos*, denominação esta similar á das consecuencias tardias da sífilis. (Chagas C, 1911).

Las diversas publicaciones por Carlos Chagas de la enfermedad que lleva su nombre y hasta su muerte pueden ser consultadas en la página web de la Biblioteca Virtual Carlos Chagas (<http://www.prossiga.br/chagas/>).

Esta condición patológica o enfermedad, designada como *tireoidite parasitaria*, *tiroiditis parasitaria*, por su “predominancia, nos cazos clínicos, de algunas das sindromes de insuficiencias glandulares e a auzencia de outras” por Chagas, ya para 1909 fue denominada con el epónimo de su descubridor. Cabe mencionar que en 1909 Chagas se refiere a esta enfermedad como “nova trypanosomiase humana”, o “Nova entidade morbida do homem” en 1910; pero, en 1911 ya se refiere a ella como “Molestia de Carlos Chagas ou thyreoidite parasitaria: Nova doença humana transmittida pelo barbeiro” o simplemente “Molestia de Carlos Chagas”.



Para Carlos Chagas, la enfermedad que lleva su nombre era una “*tireoidite parasitaria*”, tiroiditis parasitaria, y el bocio era causado por este parásito. Los comentarios finales de Carlos Chagas en su artículo sobre la retrospectiva histórica de sus observaciones y publicado en 1922 fueron: “*É de salientar aqui a actual tendencia dos pesquisadores modernos para admittir a natureza infectuosa do bocio e a hypothese de ser elle occasionado pela acção de um germen filtrável. E devemos ainda emittir nosso conceito contrario ao absurdo de se querer considerar como unico o facto etio-pathogenico do bocio, observado em diversas regiões do mundo, apesar da diversidade evidente de suas consequencias physio-pathologicas.* (Chagas C, 1922). Se atenía a su hipótesis y no a la idea vigente en Europa de la deficiencia yodo.

Mathias Perleth (Perleth M, 1997) presenta el origen del epónimo “enfermedad de Chagas” en 1909 cuando una delegación de la Academia Nacional de Medicina del Brasil dirigida por Oswaldo Cruz se trasladó a Lassance a finales de 1910 para visitar a Chagas y citando a B.J. Kean, autor quien expone el origen recogido en las palabras del propio Miguel Couto:

“En ese día me toco a mi dar un nombre a esas enfermedades tradicionales de las tierras de Minas Gerais, las que ahora fueron unificadas como una enfermedad con causa y desarrollo claramente establecidos. Darle nombre solamente por uno de sus síntomas sería limitar su descripción, y nombrarlo por todos sus síntomas sería imposible... Y por eso, en la cena, mientras que brindábamos por Carlos Chagas, yo... elegido debido a mi edad, estando con Oswaldo Cruz en la mi derecha y rodeado por los hombres más representativos de la medicina brasileña de esa era, con una gravedad igual a un acto litúrgico en nuestra religión, tal como un bautismo, di el nombre de la enfermedad de Chagas a esa enfermedad... en el nombre de la delegación entera.” (Kean BH, 1977).

Carlos Chagas, prácticamente solo, llevo a cabo todas las observaciones y en espacio de dos años. A partir de esos momentos “En el Instituto de Manguinhos comenzó entonces una actividad febril alrededor de la nueva enfermedad parasitaria: Gaspar Vianna completa los estudios parasitológicos y descubre las lesiones fundamentales de su anatomía patológica, Guerreiro y Machado ensayan con éxito la reacción de fijación del complemento para el diagnóstico de la enfermedad en los casos crónicos, Ezequiel Dias estudia el cuadro hemático, Arkro Neiva la biología del insecto transmisor y Eurico Villela los aspectos clínicos. Los estudios del grupo de Manguinhos son completados por otros investigadores: Brumpt descubre el mecanismo de la transmisión de la parasitosis por contacto con las deyecciones de los triatomíneos, Mayer y Rocha Lima aclaran aspectos de la anatomía patológica y la evolución del flagelado en los tejidos; y en fin, Cromwell y Magariños Torres, profundizan los estudios anatomopatológicos. Los aspectos clínicos de la enfermedad estudiados y expuestos principalmente por el propio Carlos Chagas, le condujeron a describir el bocio y el cretinismo endémicos como síndrome patológico fundamental causado por el *Trypanosoma cruzi* en el hombre; al extremo de llegar a designar la enfermedad con el nombre de “Tiroiditis parasitaria”, “confusión que repercutió más tarde en forma desfavorable en el conocimiento de la nueva afección.” (Romaña C, 1961).

Como anteriormente señalado en 1911 Carlos Chagas en su artículo “*Nova entidade morbida do homem: Rezumo geral de estudos etiológicos e clínicos*” incluyó y consideró que la miocarditis crónica constituye de una de las formas clínicas de la “tiroiditis parasitaria” causada por el *Trypanosoma cruzi* (Chagas C, 1911). Este artículo fue publicado en Memorias do Instituto Oswaldo Cruz tanto en portugués como en alemán. Es en ese mismo año de 1911 que se conoce tanto el tropismo del protozooario *Trypanosoma cruzi* por la células cardíacas, como el daño consiguiente. Carlos Chagas en su artículo “*Molestia de Carlos Chagas*” describe:

Dessa duvida nos veiu retirar a primeira autopsia de um caso agudo da molestia, revelando as notaveis localisações do parasito dentro da cellula cardiaca e os phenomenos de myocardite intersticial .



Mais tarde, nova autopsia de um individuo, falecido em crise de asystolia aguda, tendo apresentado em vida as mais consideraveis perturbações do rythmo cardiaco, com extra-systoles ..., nos estudos histopathologicos, numerosos parasitos foram encontrados no myocardio, aí determinando processo intenso de myocardite.

Taes verificaciones, no homem, foram amplamente repetidas pelo Dr. Gaspar Vianna e depois confirmadas nas autopsias de cobaias, animaes estes que apresentam, de modo constante, a localisação do flagellado no coração. Dest'arte adquiria base anatomica irrecusavel a creação da forma cardiaca da molestia. Das propriedades do musculo cardiaco as que se mostram; na thyreoidite parasitaria, principalmente affectadas são a excitabilidade e a conductibilidade, segundo numerosas observações que até agora possuimos.

Nas perturbações da excitabilidade incluimos as extra-systoles,...

Essa coexistencia de perturbações da excitabilidade e da conductibilidade do myocardio se relaciona, segundo modernos physio-pathologistas, com as lesões dos remanescentes de tubo cardiaco primitivo." (Chagas C, 1911).

Al describirse las características histopatológicas de la infección humana por Gaspar Vianna, y experimental por Martin Mayer y H. Rocha Lima, se evidenció que la lesión del corazón, la miocarditis, era una de las principales formas de manifestación de esta infección: *"O coração e uma das vísceras de predileção do esquizotripano, quer no homem quer nos animais. Verificam-se lezões em todos os tecidos constitutivos do orgam, variando de intensidade e de aspecto conforme se trate de cazo agudo, cardíaco ou crônico."* (Vianna G, 1911).

Varios son los aspectos fundamentales de las lesiones o alteraciones apreciadas por Vianna, además de la observación de la localización intracelular del *T. cruzi*: 1. que el parásito se multiplica en células del miocardio: *"Por multiplicação tomam a zona do sarcoma, atinjem á parte fibrilar que destroem localmente..."*. 2. Que la célula presenta lesiones y destrucción: *"Com a multiplicação sempre crescente do hospedade, o proceso destructivo extendese pelo mayor eixo da celula,..."* A fibra assim lezada não apresenta grande alteração em sus fibrilação... 3. La existencia de un infiltrado inflamatorio que guarda relación con la destrucción celular y fagocitosis parasitaria: *"No tecido conjuntivo disposto de permeio ás fibras, observam-se ora fenômenos inflamatorios generalizados (cazo agudo), ora fócios esparsos em vários pontos... Os fenômenos inflamatórios são muitas veces localizados ao redor de fibras parasitadas... Sempre que se dá rutura de uma fibra cardiaca, produze-se reação franca... certamente em defeza do orgam..."* Ai é comum verem-se esquizotripanos fagocitados e outros já sobre fibras não parasitadas..." (Vianna G, 1911).

Parafraseando a François Delaporte "aunque parezca mentira la única evidencia de la existencia de la enfermedad de Chagas era la presencia del parásito". Más aún, señala Delaporte, que las manifestaciones clínicas permanecieron oscuras, de forma tal que era posible creer que la enfermedad no existía y que el parásito era inocuo: «Carlos Chagas descubrió un parásito, el *Trypanosoma cruzi*, más no la enfermedad que llevará su nombre» (Delaporte F, 2005). Para Delaporte la enfermedad de Chagas tal y como la conocemos hoy no existió antes de 1935, fecha en la cual la enfermedad se convirtió en un hecho real cuando Cecilio Romaña, en Argentina, describe la conjuntivitis inducida por la picadura del chinche, el edema palpebral unilateral o signo de Romaña; característico de la enfermedad en estadio temprano de la infección por *T. cruzi* (Romaña C, 1935).

Sin embargo, como bien expresa Chagas Filho:

"Vale assinalar, nessa primeira fase, a enorme massa de resultados experimentais obtidos, ainda válidos.



A identificação das formas mais prevalentes da doença, sua separação em forma aguda e crônica, a verificação dos transmissores, o estudo da sua distribuição e importância relativa dos mesmos, certos aspectos da epidemiologia da doença, como a determinação de certos reservatórios naturais, primitivos ou não - tudo isso foi feito durante os anos iniciais de estudo, quando Chagas - para realizar tarefa de merecimento ímpar - contou com a colaboração de nomes que se tornaram também famosos, tais como Eurico Villela, Gaspar Vianna, Arthur Neiva, Cesar Guerreiro, Astrogildo Machado, Magarinos Torres, Ezequiel Dias e tantos outros.” (Chagas Filho C, 1968).

La Trypanosomiasis y los postulados de Koch.

Para que una enfermedad sea considerada transmisible debe cumplir unos requisitos, los que se conocen como los postulados de Robert Koch, por cuanto se le atribuye su autoría en 1880. Estos postulados se suelen resumir como sigue: 1. El microorganismo debe estar presente en todos los individuos, casos, con la misma o determinada enfermedad. 2. El microorganismo debe ser recuperado aislado del individuo enfermo y poder ser aislado en medio de cultivo. 3. El microorganismo proveniente de ese cultivo debe causar la misma enfermedad cuando se lo inocula a otro huésped, en un animal de laboratorio sano y susceptible. 4. El individuo experimentalmente infectado debe contener el microorganismo, o sea, el patógeno debe ser aislado de nuevo del animal inoculado y poder demostrarse que es el organismo original.

Estos postulados fueron demostrados en su totalidad. En parásito fue aislado en los enfermos, era transmitido a animales experimentales de donde era recuperado y fue cultivado en medios artificiales *in vitro*. Pero, además, se busco demostrar igualmente su inoculación en sujetos humanos por Mühlens y colaboradores en 1925 y en 1934 por Evandro Chagas; hecho este poco conocido.

Mühlens y colaboradores en 1925 inocularon 6 sujetos afectados de parálisis general con el tripanosoma, pero solamente 3 se infectaron y éstos prácticamente no mostraron síntomas (citado por Yorke W, 1937). Evandro Serafim Lobo Chagas, hijo mayor de Carlos Chagas, publico “*Infection expérimentale de l'homme par le Trypanosoma cruzi*” en 4 partes: “...comenzamos, muy recientemente, investigaciones respecto de la evolución del Trypanosoma cruzi en el organismo humano... A este fin sangre proveniente de un cobayo previamente inyectado con parásito obtenido de un paciente... La inoculación experimental del hombre por el *S. cruzi*, produjo en el voluntario inoculado al término de cinco meses modificaciones electrocardiográficas (reducción en el voltaje del complejo ventricular) y radiológicas (discreto aumento del área cardíaca) y encontrando en la autopsia del paciente lesiones inflamatorias difusas en el miocardio” (Chagas E, 1934, 1935).

Segunda etapa o de deconstrucción. 1916-1935

Este segundo periodo se caracterizara por las dudas sobre “*las reivindicaciones de Chagas, y escepticismo hacia su enfermedad*” y por la deconstrucción de la enfermedad como planteada por Coutinho. Para esos años y como anteriormente mencionado, de acuerdo a François Delaporte “...la única evidencia de la existencia de la enfermedad de Chagas era la presencia del parásito”.

La noción de la enfermedad conocida con el epónimo de Chagas permaneció conforme a la descripción original, y lo cual esta bien reflejado en la descripción que hiciera el connotado investigador de la misma Salvador Mazza en 1933, casi al final de este segundo periodo:



“Fue también la escuela brasileña con Chagas a la cabeza la que estableció las formas clínicas de esta nueva enfermedad, demostrando que ella se presenta con un cuadro agudo casi siempre mortal, observado en las criaturas de corta edad. con sus formas cardíacas y meningo-encefálicas, que además pueden atacar a otros órganos, los ganglios linfáticos que se presentan infartados, y en especial a los de secreción interna como la glándula tiroides produciendo una alteración especial llamada mixedema. en virtud de la cual los enfermos se presentan con la cara hinchada por un edema mucoide que no deja la impresión característica producida por el dedo en otros tipos de edemas. Cuando los enfermos han conseguido salvar con vida del ataque agudo de la enfermedad pasan al estado crónico con graves alteraciones nerviosas, psíquicas y cardíacas constituyendo las llamadas formas nerviosas (diplejía, paraplejía, idiocia, etc.) y formas cardíacas (disociaciones auriculo-ventriculares, miocarditis, muerte súbita, etc.) Las formas agudas se caracterizan por el hallazgo en cantidad más o menos abundante del tripanosoma en los exámenes de sangre hechos sobre preparados frescos o lo que es 'mejor en gotas gruesas, según el clásico procedimiento de Ross, es decir, previa hemólisis y coloración de las mismas por el Giemsa diluido. En cambio, en las formas crónicas, es de regla no encontrar los parásitos en la circulación, no porque éstos hayan desaparecido de ella, sino porque su número es tan escaso que el encontrarlos es toda una hazaña;...” (Mazza S,1933).

El ímpetu inicial no se sostuvo por largo tiempo, y el interés en la enfermedad de Chagas declinó una década después de su descubrimiento. De acuerdo con los diversos autores como Chagas Filho, Laranja, Prata y Coutinho, a partir de cerca de 1916 y hasta alrededor de 1935 ocurrirá el segundo periodo o etapa de la historia de la tripanosomiasis americana. Este es definido como “de incertidumbre y de reportes de casos aislados” y designado como periodo de deconstrucción por Coutinho y quien lo resume como:

“The local enthusiasm about Chagas's discovery was short-lived. Immediately after his discovery, Chagas started to attract antagonism, which grew stronger with each step he climbed in the power structure of Brazil's scientific and public-health system. In 1917, Oswaldo Cruz died, and the post of Director passed to Cruz's own favoured candidate: Carlos Chagas. However, Chagas's appointment aroused considerable hostility from scientific rivals, both within and beyond Manguinhos.²⁹ They had little difficulty in finding reasons to attack his scientific credibility: 1917 therefore marks the start of the 'de-constructive period', which led to doubt about Chagas's claims, and scepticism towards his disease.

The first open attack on Chagas's discovery claim, marking the start of the 'de-constructive period', occurred in 1916, when Rudolph Kraus, a German bacteriologist working in Buenos Aires, questioned Chagas's findings at the Pan-American medical congress. Studying the bloodsucking hemipterans in certain regions of Argentina, Kraus found many insects infected with trypanosomes (*T. cruzi*), but claimed to have found no cases of human disease. Chagas defended himself, explaining that the insects were still not adapted to parasitize humans in these areas.³⁰ Such arguments were not sufficient to silence his critics, however, and Chagas was again attacked in 1922 at a session of the National Academy of Medicine, in Rio de Janeiro.³¹ This time Afranio Peixoto, a Brazilian doctor with considerable prestige in the Academy,...

As a result of these conflicts, research into a dwindled, and it was not mentioned in the training of Brazilian doctors.³⁵ Only a scattered handful of doctors and researchers - what I will call the 'resistance core' continued to believe that Chagas had made an important discovery, but they were unable to attract support for further work on the topic, and their voices went unheeded. The centre of excellence forming in Manguinhos slowly withered.³⁶ (Coutinho M, 1999).



El primer cuestionamiento serio y científico a las interpretaciones, hipótesis e ideas de Carlos Chagas fue aquel del científico austriaco Rudolf Kraus, miembro del Instituto Seroterápico de Viena, que había sido contratado para dirigir el Instituto Bacteriológico de la Argentina. Kraus había contrastado en ciertas regiones de la Argentina la existencia de triatomos infectados con el *Trypanosoma cruzi* y la inexistencia clínica de la enfermedad. De la *tireoiditis parasitaria*. Ello contradecía o impugnaba la veracidad de la observación publicada por Chagas.

Es interesante leer esta controversia y criticismo como relatada en 1937 en las palabras de Yorke:

“There has, however, recently been accumulated a considerable mass of evidence, which will be referred to later, indicating that this hypothesis is untenable, and that Chagas was actually dealing with two distinct diseases, viz., a trypanosome infection and endemic goitre; in fact, there now seems little doubt that in many of Chagas's cases the trypanosomal infection was superimposed on epidemic goitre. This confusion of two distinct diseases makes it extremely difficult from a consideration of the Minas Geraes cases alone to unravel how much of the pathology and clinical signs ascribed by Chagas to the trypanosomal infection are really due to this disease.

y señala:

“In his earlier papers Chagas (1911) described in great detail various chronic forms of the disease, which he divided into 5 clinical groups, viz., a pseudomyxoedematous form, a myxoedematous form, a cardiac form, a nervous form, and a chronic form with subacute manifestations. Although in later papers (1916) he somewhat modified his views, he remained convinced that the disease was responsible for various forms of myocardial disease, of nervous disease, of infantilism, of hypothyroidism and goitre met with so commonly in Minas Geraes. Chagas attributes these various conditions to the ravages wrought by the trypanosome in such organs as the heart, brain, thyroid, testis, and endocrine glands. If Chagas's views are correct, then the disease which bears his name is unquestionably of very great pathological significance. Recent work, however, has raised considerable doubt whether many of the conditions included by Chagas among the chronic forms of his disease are in any way the result of infection with *Trypanosoma cruzi*. Kraus and Rosenbusch and Maggio (1915 and 1917) were the first to impugn the validity of Chagas's views regarding the chronic form of the disease, and the whole subject was again reviewed by Kraus (1926) ten years later. ...

... A further interesting fact which in Kraus's opinion also tells against the view that the goitre and cretinism of the Argentine are chronic Chagas' disease, is the occurrence of goitre and cretinism in the domestic animals of the endemic areas. Kraus was able to produce goitre in rats in Buenos Aires by giving them water brought from endemic areas. After reviewing the literature, Kraus reached the conclusion that Chagas's dictum-where there are infected *Triatoma* there is *Trypanosomiasis americana* (Chagas' disease) applies only in Lassance (Minas Geraes) and in no other Brazilian province or South American State.” (Yorke W, 1937).

Es igualmente de mencionar el hecho referido en la literatura que en 1916, en el Congreso Médico Pan-Americano celebrado en la Argentina, Chagas tuvo una dura discusión con Kraus, quien reivindicaba el haber encontrado insectos reduvidos infectados, pero ninguna víctima humana de la enfermedad de Chagas en la Argentina. Las implicaciones eran graves y bien significaban que el parásito podría ser de poca virulencia, o que la enfermedad tenía solamente una importancia local (Countinho M, 1999b). La posición o idea de Carlos Chagas fue: poco tiempo de adaptación del vector al parasitismo humano.

Carlos Chagas Filho refiere a este respecto:

Pronunciou êste, no referido congresso, longa conferência, em que, pela validade de seus argumentos científicos, demonstrou a ineficiência da argumentação que lhe fôra



trazida por Krause. Chagas defendeu nessa ocasião o ponto de vista de que a tripanosomíase americana era uma doença ainda em fase de adaptação ao gênero humano e, nessas condições, a discrepância dos achados negativos de Krause seria devida a não ter ainda o ciclo biológico da doença se completado nas regiões referidas. Êstes argumentos, ainda que válidos e merecendo análise e estudo detalhado, podem, contudo, ser considerados como não suficientemente demonstrados, a alternativa sendo que a documentação clínica apresentada na ocasião era realmente inepta. Os argumentos de Chagas estão ainda em aberto, pois muitos dos que vivem há mais tempo envolvidos direta ou menos próximamente com a doença de Chagas, tem a impressão de que o incremento da doença nesses últimos 20 anos talvez não possa ser exclusivamente interpretado como conseqüente à melhor informação médica.

No solo encontró Carlos Chagas criticismo fuera de Brasil, sino igualmente en su propia tierra y dentro de la Academia Nacional de la Medicina y ello ha sido bien descrito por los diferentes historiadores. Carlos Chagas hijo expresará en 1968: “*A discussão havida em Buenos Aires, em 1916, abre as perspectivas para a grande luta, que seria para Chagas um drama íntimo de largas proporções, e que teria lugar na Academia Nacional de Medicina em 1924 e 1925.*” (Chagas Filho C, 1968).

Sin embargo, es durante este periodo en 1922, que Carlos Chagas y Eurico Villela reportan el primer gran estudio de la enfermedad cardiaca en la tripanosomiasis americana y en un conjunto de 63 pacientes. De estos, 23 tenían bocio, y 9 tiroides agrandada. (Chagas C, Villela E, 1922) Véase [Apéndice 4](#). Describen, así mismo, la muerte súbita como asociada a la tripanosomiasis; fenómeno tan bien descrito posteriormente en nuestro medio por José Francisco Torrealba.

Vemos así, en resumen, que el espacio de tiempo entre 1913 y finales de la década de 1940 se caracteriza por la existencia de un “escepticismo generalizado en cuanto a la realidad de las formas crónicas de la esquizotripanosis” y porque “raros casos de cardiopatía crónica fueron publicados...”. Más aún, de acuerdo con Salvador Mazza “la cardiopatía chagásica, resultado más frecuente de la infección crónica por el *S. cruzi*, es una entidad compleja y todavía no bien definida clínicamente...”, que las pruebas sobre las relaciones entre las alteraciones cardiacas y la infección por el *T. cruzi*, “... fueron recientemente (1948) presentadas por el grupo de Bambuí (Laranja FS, Dias E, Nóbrega G, 1948), con hechos de orden clínico y experimental...”; y que “esto refleja la falta de confianza en el valor del cuadro clínico y el valor del dato serológico para el diagnóstico de la esquizotripanosis crónica....”.

Francisco Laranja sobre esta segunda fase considero que, “la pesquisa se orientó esencialmente por la busca de los casos de infección aguda, habiendo considerable duda al respecto de la realidad clínica de las formas crónicas de la infección. Durante un largo período, raros casos de cardiopatía crónica fueron publicados. Hasta el momento actual (1948) se encuentran en la literatura extranjera 134 casos de cardiopatía crónica chagásica, de los cuales 9 fueron autopsiados”. Expresa que

“Sin negar, por tanto la existencia de manifestaciones crónicas de la esquizotripanosis, admitía Mazza (1946), con su gran experiencia y autoridad en estos asuntos, que la cardiopatía chagásica, resultado más frecuente de la infección crónica por el *S. cruzi*, es una entidad compleja y todavía no bien definida clínicamente...”.

Igualmente que:

“Ya en 1937, en revisión crítica de la literatura, reclamaba Yorke (185) pruebas más convincentes sobre las relaciones entre las alteraciones cardiacas aparentemente tan



comunes en ciertas regiones del Brasil, Argentina y Uruguay y la infección por el *S. cruzi*, y admitía que si tales pruebas fuesen presentadas sería de esperar que la tripanosomiasis americana asumiese un papel de primera importancia en la patología de esos países. Tales pruebas fueron recientemente (1948) presentadas por el grupo de Bambuí (82), con hechos de orden clínico y experimental,...”.

185. York, W. Chagas disease. A critical review. Trop. Dis. Bull., 34: 275-300, 1937

82. Laranja, F. S., Dias, E. & Nobrega, G. Clínica e Terapêutica da doença de Chagas. I Formas Clínicas Rev. Bras. Med., 5 (8): 591-596, 1948

Más aún,

“4) Se ponían dudas sobre la posibilidad de la caracterización clínica de la esquizotripanosis crónica y aún sobre la propia existencia de las formas clínicas crónicas, y es evidente que deberían ser escasos los conocimientos adquiridos después de Chagas en relación a la frecuencia de la infección crónica en zonas endémicas, a la incidencia de la cardiopatía crónica y a los criterios para caracterizarla. Este punto está sintetizado convenientemente en publicación reciente (1948): “el análisis de la bibliografía y de la casuística de “miocarditis por enfermedad de Chagas, deja la impresión de que aún no existe un criterio definido respecto de la frecuencia, modalidad e intensidad del ataque al corazón por el *T. Cruzi*”. (152).

152. Pizzi, T., Valls. J. & Florenzano R. Estudio preliminar sobre la cardiopatía chagásica en la zona central de Chile. Rev. Med. de Chile, 76 (6): 315-323, 1948

5) El escepticismo generalizado en cuanto a la realidad de las formas crónicas de la esquizotripanosis desvió la orientación de la investigación de la enfermedad hasta hace pocos años para los casos agudos, en los cuales era fácil la demostración del agente etiológico y el cuadro clínico era considerado suficientemente característico. Los casos crónicos al parecer no atraían el interés de los investigadores aunque presentasen manifestaciones aunque, de acuerdo con las descripciones de Chagas identificaban las formas clínicas crónicas de la esquizotripanosis, pues en ellos la demostración del parásito es en general difícil y los pocos casos publicados con diagnóstico afirmado en bases clínico-serológicas han sido considerados por muchos (94, 152, I 79) como objetables por insuficientemente caracterizados desde el punto de vista etiológico. Esto refleja la falta de confianza en el valor del cuadro clínico y el valor del dato serológico para el diagnóstico de la esquizotripanosis crónica....”

La consolidación o periodo de reconstrucción (1934-60)

El tercer periodo, de “consolidación” por Laranja, “académico” por Chagas Filho, de “consolidación del conocimiento y del reconocimiento de la enfermedad de Chagas como entidad endémica rural diseminada” por Prata, estuvo determinado por tres elementos: 1. Las investigaciones clínicas realizadas en Bambuí, Brasil, durante la década de 1940, las que tuvieron un gran impacto facilitando el reconocimiento de la forma cardiaca de la enfermedad de Chagas por parte de clínicos generales (Laranja FS et al. 1948, Laranja FS, 1953). 2. La serología, la que fue la herramienta que confirmó el diagnóstico de una gran cantidad de casos y su credibilidad se estableció con los primeros 250 casos diagnosticados parasitológicamente; y 3. La electrocardiografía, la que permitió la detección de la enfermedad cardiaca y de las formas oligo o asintomáticas, demostrando que los pacientes con falla cardiaca severa o con las lesiones avanzadas eran la minoría en las áreas endémicas (Prata A, 1999).

Cecilio Romaña del grupo de la “Misión de Estudios de Patología Regional Argentina” en Jujuy, quien estudiaba la fase aguda de la parasitosis, publica en 1935, “*Acerca de un síntoma inicial de valor para el diagnóstico de forma aguda de la enfermedad de Chagas*” (Romaña C, 1935).



Después de esta publicación el número de los casos reportados creció aceleradamente. Esto es interpretado como debido a que el “*edema palpebral unilateral*” o “*conjuntivitis schizotrypanosómica*”, -hecho inadvertido para los investigadores y clínicos brasileños (Dias E, 1938)-, constituyó el elemento o signo clínico que orientaba hacia el diagnóstico de tripanosomiasis americana (Delaporte F, 1997; Perleth M, 1997). Más aún, Delaporte plantea una explicación a esa diferencia entre las observaciones: “*tanto como la tripanosomiasis americana fue interpretada en términos de bocio, o aún confundida con él, el tejido facial hinchado, que sin lugar a dudas impresionó a Chagas, fue visto como mixedema, es decir, como síntoma de un desorden de la tiroides. Por el contrario, una vez que la idea que la enfermedad de Chagas era una entidad mórbida sin relación al bocio se había extendido, el edema fue visto como una manifestación común de la parasitosis... Aproximadamente al mismo tiempo la escuela brasileña refutaba la idea que la tripanosomiasis era una tiroiditis parásita. Esto prueba que Chagas falló en notar la coincidencia de dos desórdenes distintos bocio y tripanosomiasis*” (Delaporte F, 1997).

El artículo de Romaña marco así un punto de inflexión en el estudio de la tripanosomiasis americana. Del dilema si la tripanosomiasis era una tiroiditis parasitaria, -una enfermedad endocrina que se manifestaba como hipotiroidismo y atípica en su agente causal-, o “la entidad forjada por Chagas” era una parasitosis, “pero atípica entre las enfermedades parasitarias”. Se pasa en 1935 a presenciar la emergencia de la entidad nosológica, tripanosomiasis americana, causada por el parásito patógeno descubierto por Carlos Chagas (Delaporte F, 1997; 2005).

Para Marilia Coutinho viene una etapa donde el interés en la enfermedad se recupera por medio del enfoque clínico y de salud pública, diferente de aquel adoptado por el grupo inicial, y conducente a una vigorización de la actividad de investigación:

“Period 111: The Re-Constructive Period (1934-60)”

The death of Chagas in 1934, and the Congress of the Argentine Society for Tropical Medicine, held at the city of Jujuy in the following year, marked the beginning of a new era. ... In Jujuy, Romaña reported his findings on the initial symptom of the acute phase of Cd, the 'unilateral schizotrypanosomic conjunctivitis', a conspicuous eye injury, which became known as the 'Romaña signal'. ... Researchers were now armed with a definite marker for diagnosing the acute form of the disease; Brazilian scientists, too, were soon able to identify a great number of new cases. ... Research in Bambuí was only resumed in 1943, when Emanuel Dias, a young doctor with experimental and clinical training in Chagas disease at Manguinhos, was set in charge of the work. In the early 1950s, Dias and other cardiologists began a line of research that focused on the chronic heart condition developed by Chagasic patients. In 1956 they published a paper that influenced the work of many Latin American cardiologists, and opened a new age of Chagasic cardiopathy research. (Laranja FS, Dias E, Nóbrega GC, Miranda A. Chagas Disease: A Clinical, Epidemiologic and Pathologic Study. Circulation, 14: 1035-60, 1956).

This period culminated in the meeting of the International Congress for Chagas Disease in Rio, in 1959. For the first time in many years, all the groups working on Chagas disease, from upcountry physicians to the modern parasitologists from Sao Paulo, met in one forum. Approximately 500 participants presented papers full of biochemical and experimental research. The following year, a working group on Chagas disease was established by the Pan American Health Organization. (Coutinho M, 1999).

A diferencia del periodo anterior interesado en la fase aguda, esta etapa, “tiende a caracterizarse por un interés particular en los casos de infección crónica, orientándose hacia la pesquisa clínica esencialmente por las manifestaciones de la cardiopatía...”. Las diversas contribuciones clínicas y experimental darán confirmación a las ideas de Chagas al respecto de esta cardiopatía, y en palabras de Laranja “la colocarán en posición de entidad clínica de realidad indiscutible”. Laranja indica como en esta última fase que se inicia en los alrededores del comienzo de la década de



1950 esta marcada por: 1. La descripción de un cuadro electrocardiográfico con características particulares; 2. la reproducción de una cardiopatía con caracteres clínicos y electrocardiográficos semejantes en animales experimentalmente infectados con *T. cruzi*; y 3. los progresos recientes en el estudio de la serología de la enfermedad de Chagas viene a facilitar considerablemente el reconocimiento de los casos de infección crónica.

Si bien el descubrimiento de Carlos Chagas se hace sentir rápidamente en Latinoamérica, se observa como hasta la década de 1940 era muy reducido o exiguo el número de casos de tripanosomiasis americana descritos en la literatura (Perleth M, 1997; Romaña C, 1948; Yorke W, 1937). La revisión descrita por Perleth (Perleth M, 1997) muestra:

Casos de enfermedad de Chagas reportados después de 1930		
Año	Número de casos reportados	Referencia
1930	Solamente casos esporádicos	Manteufel et al.,
1930		
1934	36 casos fuera de Brasil; al menos 36 casos en Brasil	Reichenow, 1934
1937	113 casos fuera de Brasil, "muchos" casos en Brasil	Yorke,
1937		
1937	Más de 100 casos en Argentina;	Ruge et al.,
1937		
	39 casos fuera de Brasil y Argentina;	
	numerosos casos crónicos en Brasil	
1954	9,869 casos a lo largo de América (estimado)	Dias, 1956
1951-1960	1,262 casos agudos en Argentina	Romaña,
1961		
1970-1973	12,731 casos a lo largo de América, excluyendo Brasil	Haddock, 1979

Manteufel P, Taute M. Die amerikanische Trypanose des Menschen (Schizotrypanose oder Molestia de Chagas, Derrengadera). In: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 3rd Edition. Kolle W, Kraus R, Uhlenhuth P (Eds.). Vol. 7, 1930:1267-309

Reichenow E. Beiträge zur Kenntnis der Chagaskrankheit. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, 38(II):459-77, 1934a;38(12):499-518, 1934b; 38:301-2, 1934c

Yorke W. Chagas' disease. a critical review. Trop Dis Bull 1937;34(4):275-300

Ruge H, Roper E. Der heutige Stand der Chagaskrankheit mit besonderer Berücksichtigung der Epidemiologie und der Übertragungsversuche auf Säugetiere. Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie 1937; 19:352-463

Dias E. Chagas' disease. In: World-Atlas of epidemic diseases. Part 2. Hamburg: Falk 135-9, 1956 Edited by Ernst Rodenwaldt And Helmut J. Jusatz, under the Sponsorship of the Heidelberger Akademie der Wissenschaften. Second of four issues in the second part of the series. 38 pp., 10 maps. Hamburg: Falk-Verlag, 1956

Romaña C. Epidemiología y distribución geográfica de la enfermedad de Chagas. Bol Ofic. Sanit. Pan. Am 51(5):390-403, 1961

Haddock KC. Disease and development in the tropics: a review of Chagas' Disease. Soc Sci. Med., 13(1):53-60, 1979 (Perleth M, 1997)



En 1934 Reichenow reviso los casos del tripanosomiasis registrados en Suramérica, encontrando que no más de 36 casos habían sido reportados en seis países americanos latinos con excepción del Brasil, donde habían sido descubiertos (citado por Delaporte F, 1997). Yorke en 1937 cita 113 casos aparte de los de Lassance donde son descritos como “muchos” y en: Brasil fuera de Minas Gerais 4 casos, Venezuela 4 casos, Salvador 2 casos, Perú 2 casos, Guatemala 3 casos, Panamá 19 casos, Argentina 83 casos (Yorke W, 1937). Laranja en 1949 se expreso en forma similar “Entre 1913 y 1943 la enfermedad fue señalada en 15 países americanos, registrándose en la mayoría de ellos casos esporádicos.” y posteriormente escribió:

“Desde 1930, cuando fueron descritos fuera de Lassance los primeros casos de cardiopatía crónica en el Brasil, hasta 1944 (inclusive) apenas habían sido descritos 45 casos, de los cuales 3 fueron autopsiados, al paso que en el período 1945-1948 el número de casos de cardiopatía crónica chagásica ya sobrepasa 600. Fuera del Brasil, desde la descripción de los primeros casos de cardiopatía crónica hasta el momento actual, esto es, en el período 1934-1948 fueron publicados 134 casos, de los cuales 9 fueron autopsiados. En contraste con estas cifras la literatura extranjera sobre esquizotripanosis aguda ya contiene más de dos mil casos.” (Laranja FS et al, 1949; 1966).

La miocarditis crónica y la tripanosomiasis americana

El desarrollo del conocimiento de la miocarditis crónica en la tripanosomiasis americana como entidad nosológica guarda relación con proceso histórico de la misma y según los dos primeros períodos, el histórico o heroico y el de deconstrucción. Podemos, de esta manera ver el concepto y conocimiento en dos grandes revisiones efectuadas a finales de la década de 1940; una sobre miocarditis, la otra sobre la enfermedad de Chagas. La primera, la clásica revisión de Otto Saphir en 1941 (Saphir O, 1941) solamente se refiere a la miocarditis de la forma siguiente:

Myocarditis in protozoal diseases

The few instances of myocardial changes in protozoal diseases may be mentioned here.

American Trypanosomiasis.-It may also be pointed out here that Chagas reported involvement of the heart in 2 instances of infection with *Trypanosoma cruzi*. In the first there was dilatation of both ventricles and of the right auricle. Histologically, the myocardium was infiltrated by macrophages and plasma cells. There was a tendency to invade the epicardium. Most of the inflammatory cells were found in the connective tissue, and there was an infiltration around nerve fibers. Only a slight increase in connective tissue was noted. In the second instance the patient, a 41 year old man, died suddenly. There was dilatation and slight hypertrophy involving principally both ventricles. Histologically, there was infiltration by mononuclear cells, particularly endothelial leukocytes and plasma cells. Lymphocytes and eosinophilic leukocytes were also encountered. This infiltration was localized to the interstitial tissue. There was extensive fibrosis. It is stated that the lesions were also present in the Keith-Flack node and in the main stem of the bundle of His. Rothschild also commented, on the involvement of the myocardium in this disease. (Saphir O, 1941).

La segunda revisión es la de Yorke y sobre la enfermedad de Chagas, publicada en 1937. Es importante remarcar, su planteamiento inicial: “*Permanece a ser considerada la pregunta si la infección con Trypanosoma cruzi resulta en una miocarditis crónica*” (Yorke W, 1937). Lo cual nos indica la incertidumbre o dudas al respecto. Más aún y a continuación, expresa que este problema es de la mayor importancia, dado el gran número de casos de enfermedad cardíaca que han sido



notificados desde varias partes de Centro y Suramérica. En sus comentarios sobre los hallazgos de autopsia en miocardio en la fase aguda de la enfermedad planteó que la degeneración del miocardio y el fallo cardíaco subsiguiente es una causa muy común de muerte en muchos lugares en Suramérica en donde los chinches y los casos de infección por *T. cruzi* ocurren. Pero, *“la evidencia que la degeneración del miocardio debe estar asociada a una infección existente o previa con T. cruzi es, sin embargo, de ninguna manera tan satisfactoria”*. Si bien no duda del efecto y las consecuencias de la infección aguda del protozoario sobre el corazón cuando señala que *“Además, es bien sabido que en casos agudos en niños y también en animales experimentales infectados el parásito muestra un acentuada predilección por el músculo del corazón; y no parece haber razón para dudar que la principal causa de la muerte en ambos casos (los niños y los animales) es la miocarditis parasitaria”*. Si se lo plantea a continuación *“que sucede en la mayoría de los casos de la enfermedad de Chagas en los cuales las lesiones del corazón no son suficientemente severas para ocasionar la muerte durante la etapa aguda de la enfermedad. Desafortunadamente, muy poco se sabe”*. Indica como cuando las lesiones del corazón no son lo suficientemente severas para matar al niño en la fase aguda de la infección la infiltración intersticial puede evolucionar hacia la fibrosis. Y que estos cambios fibróticos *“pudieran dañar seriamente el corazón y si ciertas partes del mismo estuvieran comprometidas (por ejemplo el haz de His), pudiera dar lugar a las diversas o diferentes manifestaciones descritas por Chagas y finalmente a la muerte súbita por síncope”*. Vale igualmente reseñar sus comentarios sobre los hallazgos de autopsia en miocardio en la fase aguda de la enfermedad:

Johnson and De Rivas (1936), in describing the post-mortem findings in one of their fatal cases of Chagas' disease, write: "On the basis of the gross findings at autopsy, the cause of death was given as secondary anaemia, due to intestinal parasitism with a resulting myocardial degeneration, and eventual heart failure. This is a rather common finding in small children in this locality." It was only when microscopic examination was made that the true cause of death was discovered to be an advanced degree of myocardial degeneration due to *T. cruzi*.

There is thus fairly clear evidence that myocardial degeneration and subsequent heart failure is a very common cause of death in many places in South America where infected bugs and cases of human infection with *T. cruzi* are known to occur. The evidence that the myocardial degeneration is to be associated with previous or actual infection with *T. cruzi* is, however, by no means so satisfactory. It has already been pointed out that the so-called chronic cardiac form of Chagas' disease has no counterpart in endemic goitre and cretinism of Europe. Furthermore, it is well known that both in acute cases in children and also in experimentally infected animals the parasite displays a pronounced predilection for heart muscle; and there seems no reason to doubt that the chief cause of death in both these cases (children and animals) is parasitic myocarditis. We have to ask ourselves what happens in the majority of cases of Chagas' disease in which the heart lesions are not sufficiently severe to result in death during the acute stage of the disease. Unfortunately, very little is known.

y plantea como las lesiones fibróticas pueden evolucionar hacia la cronicidad:

“These cases suggest that the heart lesions are not sufficiently severe to kill the child in the acute stage of the disease the interstitial infiltration eventually undergoes fibrotic changes. It is, of course, quite conceivable that even though the infection itself dies out the fibrotic changes may seriously damage the heart, and, if certain parts of the heart are involved (e.g. Bundle of His), may give rise to the various manifestations described by Chagas, and finally to sudden death from syncope.”

En el caso de la miocarditis crónica en la tripanosomiasis americana, Yorke, sin embargo, no es tan aseverativo o categórico:



"Torres (1928) gives details of the pathological lesions found at the autopsy of two persons aged 25 and 35 respectively, who died in Brazil in a region where trypanosomiasis is endemic, from what was considered to be the cardiac form of the disease. Both cases presented a parietal endocarditis, but in each the primary and essential lesion was a marked diffuse chronic myocarditis with the histological characters usually observed in Chagas' disease. Whether these cardiac lesions are really characteristic of chronic Chagas' disease and can be distinguished from other forms of myocarditis, such as that due to syphilis, is open to doubt. The report of the Commission appointed by the National Academy of Medicine of Brazil (1924) records that in one case of the cardiac form of the disease, in whose blood the trypanosome had been found during life, the condition of myocarditis found at the autopsy was indistinguishable from a syphilitic process, although the Commission acknowledged that in Chagas' disease the Wassermann reaction is negative and antisyphilitic treatment unavailing." (Yorke W, 1937).

y expresa "Si estas lesiones cardiacas son realmente características de la enfermedad de Chagas crónica y pueden ser distinguidas de otras formas de miocarditis, tales como las debido a la sífilis, esta abierto a la duda", con lo cual expresa su preocupación, entendemos, de que existen otras causas de miocarditis en la población suramericana en donde coexisten miocarditis, parásito y vector a tomar en cuenta. Expresa:

"The present position of the important problem of the relationship of the trypanosomal infection to the chronic myocardial disease can then be summarized briefly as follows:

1. Cases of chronic heart disease characterized by tachycardia or bradycardia, alteration of conductivity, extra-systoles, auricular fibrillation, arrhythmia and syncope, are exceedingly common in many parts of South America, where infected bugs and cases of human infection with *T. cruzi* are known to occur; and in certain districts syncope is responsible for a large percentage of the total deaths.

2. The parasite is known to have a predilection for the heart muscle, and the commonest cause of death in the acute cases is parasitic myocarditis.

3. The pathological changes observed in the hearts of patients who have died from the so-called chronic cardiac form of the disease are said by Chagas, Crowell, Torres and others to be characteristic. They apparently consist of an interstitial infiltration and fibrosis of the myocardium; occasionally parasites have actually been found in these lesions in chronic cardiac cases.

4. In a number of such cases trypanosomes have been found in the peripheral blood, and a large proportion apparently give a positive Machado reaction. This, however, does not necessarily mean that the trypanosome infection is the cause of the heart condition, any more than the finding of trypanosomes in cases of goitre and cretinism implies that they cause this condition.

5. But if these cardiac lesions, so common in endemic regions, are not the result of the trypanosomal infection, it is not easy to assign a cause for them. They are apparently not found in endemic goitre and cretinism of Europe."

y finalmente, establece:

"There seems, on the whole, to be a *prima facie* case that American trypanosomiasis may actually be responsible for a good deal of the heart disease which is apparently so common in certain endemic areas in Brazil, Uruguay and the Argentine, and the cause of so many early deaths. The chronic cardiac form of the disease may be a sequel to an acute infection in infancy or the consequence of repeated infection in later life. If



this should eventually prove to be the case, then American trypanosomiasis will indeed assume a pathological significance of the first magnitude.”

Resume la situación del “importante problema de la relación de la infección por el trypanosoma y a la enfermedad miocárdica crónica e indica: “1. Los casos de la enfermedad cardíaca crónica caracterizados por taquicardia o el bradicardia, alteración de la conductividad, extrasístoles, fibrilación auricular, arritmia y síncope son extraordinariamente frecuentes en muchas partes de Suramérica, donde los insectos y los casos infectados de la infección humana con *T. cruzi* ocurren; y en ciertos distritos el síncope es responsable de un gran porcentaje de las muertes totales. 2. Es conocida la predilección del parásito por el músculo del corazón, y que la causa más común de muerte en los casos agudos es una miocarditis parasitaria. 3. Los cambios patológicos observados en los corazones de los pacientes que han muerto de la llamada forma cardíaca crónica de la enfermedad, según Chagas, Crowell, Torres y otros, son característicos. Consisten, al parecer, en una infiltración y una fibrosis intersticiales del miocardio; los parásitos se han encontrado ocasionalmente en estas lesiones en casos cardíacos crónicos. 4. En un número de tales casos los tripanosomas se han encontrado en la sangre periférica, y una gran proporción de ellos al parecer dieron una reacción Machado positiva. Esto, sin embargo, no significa necesariamente que la infección por tripanosoma es la causa de la condición del corazón, más que el encontrar de tripanosomas en casos del bocio y del cretinismo implica que ellos causan esta condición. 5. Pero si estas lesiones cardíacas, comunes en las regiones endémicas, no son el resultado de la infección por tripanosomas, no es fácil asignar una causa para ellas. No se encuentran al parecer en el bocio y el cretinismo endémicos de Europa.” Finalmente, concluye: “Parece, en el conjunto, haber un caso de prima facie que la tripanosomiasis americana puede realmente ser responsable de mucha de la enfermedad cardíaca que es al parecer tan común en ciertas áreas endémicas en el Brasil, Uruguay y la Argentina, y de la causa de muchas muertes tempranas. La forma cardíaca crónica de la enfermedad puede ser una consecuencia de una infección aguda en la infancia o la consecuencia de la infección repetida mas tarde en el curso de la vida. Si esto eventualmente se demuestra ser el caso, entonces la tripanosomiasis americana asumirá de hecho una significación patológica de primera magnitud.” (Yorke W, 1937; apéndice 1).

La enfermedad de Chagas a partir de 1945

La muerte de Carlos Chagas en 1934 y la descripción por Romaña en 1935 del edema palpebral unilateral, el complejo oftalmo-ganglionar, marcan para Laranja el inicio del tercer período de la enfermedad de Chagas o etapa de “reconstrucción” según Marilia Coutinho.

A partir de ese año, los investigadores brasileños identificaron, al igual que los Argentinos, un buen número de casos con la sintomatología que será conocida como “signo de Romaña” y en 1939 Amílcar Vianna Martins, médico en Minas Gerais identificó en Bambuí, no lejos de Lassance, una gran concentración de casos de tripanosomiasis aguda; lo que se será conocido como “el foco de Bambuí”. Pocos años después se crea en Bambuí un Núcleo del Instituto Manguinhos bajo la dirección de Evandro Chagas, hijo de Carlos Chagas. Su muerte acaecida poco tiempo después, llevo a Emmanuel Dias, “un doctor joven con el entrenamiento experimental y clínico en la enfermedad de Chagas”, a cargo de la investigación, realizando una muy significativa y seminal contribución en el campo de la cardiopatía chagásica. Así, “en los comienzos de los años 50, Dias y otros cardiólogos comenzaron una línea de investigación centrada en la condición crónica del corazón desarrollada por los pacientes chagásicos.” (Coutinho M, 1999).

En 1945, Emmanuel Dias, Francisco Laranja y Genaro Nobrega publicaran el artículo intitulado “*Doença de Chagas*” el cual nos define la enfermedad en sus actuales conceptos y distinto y distante de las descripciones clínicas de Carlos Chagas. Así, en primer término señalan como sinonimia de la “*Doença de Chagas*” a: “Esquizotripanose. Molestia de Chagas. Tripanosomose americana, *Doença de Barbeiro*”, no incluyendo, por tanto, la designación dada por Chagas de “tireoidite parasitaria”. Definen la enfermedad de Chagas como: “*Es una infección de carácter*



endémico, de evolución generalmente crónica, transmitida por hemípteros reduviideos hematófagos y causada por un hemoflagelado de la familia Trypanosomidae o Schizotrypanum cruzi Chagas, 1909”.

Acerca del descubrimiento de la enfermedad describen el hallazgo del hemoflagelado en sangre citando las palabras del artículo de Carlos Chagas de 1909 y señalan a continuación “Descubierta una nueva infección, paso Chagas a investigar sobre los más variados aspectos lo que hizo con mucha maestría que no hay ejemplo de otra entidad nosológica tan profundamente estudiada por un único investigador, como lo fue por su propio descubridor, y hoy denominada “*enfermedad de Chagas*.”. Describen las formas clínicas para lo cual “adoptaremos la descripción de las formas clínicas establecidas inicialmente por Chagas, que distinguió una forma aguda y las formas crónicas de la enfermedad”

8 - Formas clínicas - Adotaremos na descrição das formas clínicas a clássica divisão estabelecida inicialmente por Chagas, que distinguiu a formas aguda e as formas crônicas da doença. À primeira correspondem as manifestações iniciais, da fase septicêmica da moléstia, predominando na síndrome clínica, entre outras manifestações, os fenômenos tóxico-fcbris: às últimas correspondem a manifestações clínicas determinadas por alterações estruturais e funcionais em vários órgãos e tecidos, de acordo com a localização e extensão das lesões provocadas pelo *S. cruzi*. Não há, entretanto, entre essas fases, aguda e crônica, uma separação nítida e a divisão estabelecida tem por objetivo essencial focalizar os aspectos clínicos mais importantes na evolução da moléstia.

A) Forma aguda - O período agudo da doença de Chagas é caracterizado pela ocorrência de um conjunto de sintomas e sinais infetuosos agudos, usualmente acompanhado da presença de parasitos no sangue, em exame a fresco. A evolução da fase aguda decorre entre 10 a 30 dias, às vezes prolongando-se um pouco mais e apresentando-se, mais severa nas.

En 1956, Francisco S. Laranja, Emmanuel Dias, Genard C. Nobrega y Aloisio Miranda publicaran su clásico artículo “*Chagas’ disease. A clinical, epidemiologic and pathologic study*” trabajo el cual no solamente sentó las bases de la enfermedad de Chagas y de la forma cardíaca de la enfermedad, sino que igualmente influenció la labor de muchos cardiólogos latinoamericanos, y abrió una nueva etapa de la investigación en la cardiopatía chagásica. Se establece, por tanto, la enfermedad de Chagas como entidad nosológica.

La importancia de la serología en la historia de la enfermedad de Chagas

La última fase de este período y que se inicia en los alrededores del comienzo de la década de 1950 esta determinada, como anteriormente descrito, por la electrocardiografía, la reproducción de la cardiopatía en animales experimentales y el estudio de la detección de la respuesta inmunitaria, anticuerpos, contra el *Trypanosoma cruzi*.

Junto con la clínica y la electrocardiografía, la inmunología viene, por medio de la serología, a proporcionar una herramienta determinante del reconocimiento y definición de los casos de infección crónica por *Trypanosoma cruzi*; lo cual es quizás, uno de los aspectos menos conocidos o divulgados. La primera técnica utilizada para la detección de anticuerpos en el suero de personas fue la reacción de fijación del complemento, -más conocida con el epónimo de reacción de Wassermann-, amplia y exitosamente utilizada en el diagnóstico de la sífilis. Otras metodologías serán posteriormente empleadas como la reacción de precipitación o de aglutinación, pero la fijación del complemento permanecerá como test diagnóstico hasta su sustitución por la



inmunofluorescencia indirecta o la técnica de inmunoensayo enzimático, ELISA, introducida en 1975.

La prueba de la fijación del complemento, un clásico método de serología en el diagnóstico de enfermedades parasitarias, es técnica y conceptualmente compleja y requiere de reactivos bien estandarizados, algunos de los cuales tienen una vida media restringida. Aparte de que necesita de grandes cantidades de antígeno, -con lo cual su aplicación queda limitada a el uso de preparaciones antigénicas relativamente crudas-, otra limitante es la denominada actividad anti complementaria, la cual es común en sueros de áreas tropicales especialmente si los sueros no son procesados sin demora. Ello llevó a una limitación en su uso en estudios epidemiológicos y a que fuera practicada en centros especializados. Más aun, no se considero como una prueba para uso práctico general en los trópicos (Voller A, De Savigny D, 1981). Independiente o aparte de los aspectos técnicos, otro de los problemas fue la preparación antigénica y su especificidad.

La aplicación de la reacción de fijación de complemento en la enfermedad de Chagas fue uno de los primeros pasos usados en el diagnóstico de la misma. En 1913 César Guerreiro y Astrogildo Machado describieron la implementación de esta técnica de detección de anticuerpos en el suero utilizando como antígeno extracto de órganos a partir de vísceras de cachorros de perros con fuerte infección por *T. cruzi*. Procedimiento que será conocido con el epónimo de Machado-Guerreiro. Sin embargo, la poca especificidad, dificultad y complejidad generaron poca confianza y su poco o escaso valor de utilización.

Los problemas que planteó la técnica desarrollada por Guerreiro y Machado, muy especialmente la preparación del antígeno, fueron objeto de diversos estudios a lo largo de los años y décadas siguientes. Así, podemos ver como en este sentido, Yorke en 1937 escribió: "El diagnóstico de la enfermedad de Chagas en ausencia de tripanosomas en la sangre periférica es una cuestión de gran importancia, y tanto más cuanto que los tripanosomas ocurren en la sangre por un corto período y en escaso número."; y termina expresando: "*There is a considerable mass of data which indicates that possibly American trypanosomiasis is responsible for an enormous amount of human disease in the huge endemic areas of South America, and any test, such as the Machado reaction, which may throw light on the matter, is well worthy of the most careful investigation.*" (Yorke W, 1937).

Si bien el extracto antigénico preparado por Guerreiro y Machado en 1913 tiene el mérito de haber demostrado las posibilidades del uso de esta técnica en la trypanosomiasis americana, fue completamente abandonado y a pesar de las variables técnicas propuestas para su preparación. Ello por no presentar estabilidad y el estar dotado de un poder de fijación de complemento muy variable. Más aún, no poseía características de especificidad y como es obvio, debido a lo complejo de su composición. Se hicieron varios intentos a fin de utilizar cultivos del parásito pero técnicamente ello no fue posible sino en 1936, cuando Kelser publica su trabajo a ese fin y propone una novedosa técnica de preparación de antígenos a partir de parásitos en cultivo. Varias publicaciones confirmaron el trabajo de Kelser y posteriormente otros autores como Romaña y Días en 1942, Davis en 1943 y Muniz y Freitas en 1944 lograron una mejora técnica y de los antígenos usados en la misma, llevando a su empleo como método de diagnóstico. Julio Muniz, Gilberto de Freitas y colaboradores (Muniz J, Freitas G de, 1944a, 1944b) a partir del material proporcionado por el Centro de Estudios de Bambuí del Instituto Oswaldo Cruz, en Bambuí al oeste del Estado Minas Gerais, realizaron trabajos que constituirán definitivamente la base del diagnóstico de la enfermedad de Chagas por las reacciones de inmunidad (Muniz J, 1950).

José Pellegrino (Pellegrino J, 1953) nos resume el comienzo de los estudios serológicos y el papel clave en la definición y caracterización de la miocardiopatía crónica, así como el inicio de los estudios seroepidemiológicos de la enfermedad por el grupo de Laranja en Bambuí, Minas Gerais:

VII) – A experiência adquirida em Bambuí, nestes últimos cinco anos, com a realização da reação de fixação do complemento com antígenos de formas de cultura do *S. cruzi*, em indivíduos não selecionados e em casos parasitológicamente confirmados de doença de Chagas, permitiu fôsse enunciado um conceito de fundamental importância médica e epidemiológica: "o diagnóstico de esquizotripanose crônica baseado no quadro clínico da cardiopatia crônica e na positividade da reação



de fixação do complemento, convenientemente realizada, repousa em bases seguras” (Laranja, Dias e Nobrega, 1948). A incidência de alterações cardíacas atribuíveis à esquizotripanose crônica e especialmente o quadro eletrocardiográfico, que constitui a característica mais constante, pela freqüência e tipo das modificações observadas, é absolutamente semelhante quando se compara um grupo de indivíduos com esquizotripanose crônica, confirmados pela positividade do xenodiagnóstico, com um outro grupo de indivíduos com reação de fixação do complemento positiva para a doença de Chagas, desde que coincida a freqüência da distribuição das idades nos dois grupos.

Na realização de inquéritos epidemiológicos “pode considerar-se, para fins práticos, que os indivíduos com reação de fixação do complemento positiva têm esquizotripanose e aqueles com essa reação negativa estão livres da infecção. Acrescentem-se ao achado sorológico, os dados epidemiológicos, clínicos e eletrocardiográficos e obter-se-ão critérios razoavelmente seguros para o diagnóstico da esquizotripanose crônica”(Laranja, Dias, Duarte & Pellegrino, 1951). Êstes mesmos autores acreditam “que a utilização dêstes elementos múltiplos (epidemiológicos, clínicos, eletrocardiográficos e sorológicos) constitui o meio mais conveniente para a realização de inquéritos.

Inquérito baseado em critério clínico-sorológico foi realizado ao longo da linha férrea da Rêde Mineira de Viação, entre as estações de Iguatama e Campos Altos, sede de municípios vizinhos do de Bambuí. (Pellegrino J, 1953).

Será así con el trabajo desarrollado en las décadas de 1940 y mitad de la de 1950, en la pequeña ciudad de Bambuí, que Laranja y colaboradores demostraran la validez de la serología y el electrocardiograma como evidencia diagnóstica en la forma crónica de la tripanosomiasis americana, la cardiopatía chagásica, en su clásico y magistral trabajo “*Chagas' disease. A clinical, epidemiologic, and pathologic study*” publicado en 1956. En el se establecen de forma definitiva la enfermedad cardíaca crónica o miocardiopatía chagásica.

Bambuí y la miocardiopatía chagásica

El denominado grupo de Bambuí reporto los estudios epidemiológicos, las observaciones de las manifestaciones clínicas, la descripción de los cambios electrocardiográficos, la mejora en el diagnóstico del laboratorio, los estudios patológicos, y, finalmente, la producción de un tipo crónico de enfermedad cardíaca similar al ser humano en perros experimentalmente infectados con *S. cruzi*. En su conjunto estudios han proporcionado una base firme para definir a la forma cardíaca de la enfermedad de Chagas crónica como una entidad anatomoclínica única (Laranja FS et al., 1950). Indican, en su clásico artículo de 1956, igualmente y en su descripción de la patología y observaciones sobre 21 casos, que: “El número de casos publicados con autopsia de la enfermedad cardíaca de Chagas crónico con la presencia del *S. cruzi* en el miocardio es pequeño. *El cuadro patológico de esta condición todavía es incompletamente conocida.*”

De manera clara establecieron lo que sea quizás, por un lado, sorprendente hoy, pero, por otro, la mejor conclusión alcanzada para ese años de 1956 y sobre la base clínica y serológica:

“ In the present state of our knowledge, Chagas' disease should be considered as an essentially cardiotropic infection, caused by *S. cruzi*, having an acute period with multiple, reversible manifestations due to involvement of various tissues and organs. The heart is affected in the majority of cases. A prolonged chronic course follows, with late manifestations of progressive heart involvement (chronic Chagas' heart disease). There is no definite proof as yet whether esophageal involvement (cardiospasm),



which occurs so frequently in some endemic areas of Chagas' disease, is related to chronic *S. cruzi* infection.

Acute Chagas' heart disease may be defined as a reversible type of parasitic heart disease, caused by acute *S. cruzi* infection, occurring predominantly in infancy and childhood and anatomically characterized by an acute, diffuse, usually severe, specific myocarditis that eventually leads to heart failure without conspicuous irregularities of the cardiac rhythm.

Our present concept of chronic Chagas' heart disease is that of a progressive, usually severe type of heart disease, related to chronic *S. cruzi* infection, preponderantly affecting males in the 20- to 50-year age groups, manifested clinically by the almost constant occurrence of disturbances in the formation and conduction of the cardiac stimulus and by congestive heart failure. Anatomically widespread inflammatory changes of the myocardium are usually accompanied by circumscribed lesions of the parietal endocardium and by slowly developing ischemic myocardial changes."

Como bien planteara Aluizio Prata la consolidación del conocimiento y el reconocimiento de la enfermedad de Chagas como entidad se basa en tres hechos: las investigaciones clínicas facilitando el reconocimiento de la forma cardíaca de la enfermedad de Chagas; la serología, herramienta que confirma el diagnóstico; y la electrocardiografía que permitió la detección de la enfermedad cardíaca y las formas. Todo ello en los años alrededor de 1950, entre el artículo "Doença de Chagas, 1945 y "Chagas' disease. A clinical, epidemiologic, and pathologic study", 1956.

La muerte súbita y la tripanosomiasis americana

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 en la enfermedad de Chagas 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*" 8 Chagas C, 1911) y en 1916 no solo indico que "Frequentes as alterações do miocardio; constituem elas o fator preponderante da elevada letalidade que observamos na tripanosomiose." sino igualmente que "De grande frequencia é também a morte subita nas fórmulas 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 endêmica. Tivemos oportunidade de verificá-la em diversos casos da forma cardíaca, na sede de nossos trabalhos, e mais fallam de sua frequência as referências unânimes dos habitantes de tais regiões, onde grande número de famílias lastimam a morte subita de um ou de vários membros.

Fallecem os indivíduos, não raro, em plena mocidade e no gozo de uma condição hygida apparente, em phase de tolerancia da affecção cardíaca. Muitos delles morrem no trabalho habitual, sem uma razão immediata que fundamente a occorrença; 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 mechanismo exacto dessa morte? Poderemos determiná-lo com segurança para a generalidade dos factos? E será sempre o mesmo para todas as occorrenças dessa ordem? Na explanação desse mechanismo devemos notar, em primeiro lugar, ser observada a morte subita em qualquer das formas 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 formas 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 mechanismo, uma vez reconhecida a occorrença do facto numa das arhythmias mais frequentes? Ora, destas ultimas a arhythmia por extrasystole é, sem duvida, a que se repete no maior número de doentes, associada a outras formas 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 embarços circulatorios, que determinam, não raro, tonteiras, vertigens, com perda de conhecimento. ataques syncopaes, etc. Na doença, conforme amplamente o demonstra acervo immenso de observações cardiacas 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 efficiencia circulatoria; propagada, porém, que o seja ao ventriculo, desde logo, occorrerá o desequilibrio da circulação, e, consequencia delle, a morte rapida. Será assim na forma cardíaca?

Raciocinemos com brevidade:

A frequência 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 daquelle 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 desequilibrio 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-systolicas ahi 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).

Evolución de las teorías etiopatogénicas de la enfermedad de Chagas

Desde que en 1909 Carlos Chagas relacionó la fase crónica de esta enfermedad con la invasión de las fibras musculares cardiacas por el parásito y con la destrucción de las fibra debida a la ruptura de los quistes, teoría mecánica, diversas han sido las teorías propuestas para explicar el mecanismo por el cual el *Trypanosoma cruzi* causa daño a las fibras musculares del corazón (revisado en Novoa Montero, 1970; Anselmi A, Montero F, 1974). Se han propuesto muchas teorías para explicar la asociación entre el Chagas y la miocardiopatía. Se hará mención de las más reseñadas además de la teoría mecánica. En 1911, Viana planteó que la miocardiopatía estaba en relación con la destrucción de las miofibrillas por productos tóxico-metabólicos del parásito, o por sustancias liberadas cuando las células parasitadas se rompen o cuando los cuerpos parasitarios se desintegran, la teoría tóxica. La teoría alérgica o autoinmunitaria fue originalmente propuesta por Rudolf Jaffé y en la cual el principalmente elemento es la reacción contra componentes celulares liberados por la destrucción de la célula por el parásito (véase capítulo Rudolf Jaffé y la autoinmunidad). Según la teoría vascular, planteada en 1951 por Laranja y colaboradores, la miocardiopatía sería debida a a lesiones en las pequeñas ramas de las arterias coronarias. De acuerdo con la teoría neurogénica (Koberle (1957 a 1963) eran el "resultado de la destrucción de las células nerviosas en el sistema nervioso periférico o central o ambos durante la fase aguda" y las "manifestaciones tardías" de la enfermedad de Chagas causadas por una reducción numérica de las células nerviosas y de allí el nombre de "neuropatía". En 1966, Anselmi y colaboradores sugirieron que los infiltrados inflamatorios producen disturbios en la difusión de oxígeno lo que tendería a la destrucción de las fibras miocárdicas. La teoría anóxica.

En la actualidad las teorías propuestas para explicar la cardiopatía chagásica han sido reciente revisadas por Marin Nieto y colaboradores y comprenden 4 mecanismos patogénicos: disautonomía cardiaca, perturbaciones microvasculares, daño miocárdico dependiente del parásito y daño miocárdico determinado inmunológicamente (Marin Neto JA et al., 2007).



Bibliografía

- Benchimol J, Teixeira LA. Cobras, Lagartos & outros Bichos: Uma História Comparada dos Institutos Oswaldo Cruz e Butantan, UFRJ, Rio de Janeiro. 1993
- Chagas C. *Trypanosoma minasense*: Nota preliminar. Brazil Medico, 22 (48): 471, 1908
- Chagas C. Nova especie morbida do homem, produzida por um *Trypanozoma* (*Trypanozoma cruzi*): Nota prévia. Brazil Medico, 23(16): 161, 1909. Idem Gazeta Medica da Bahia, Salvador, 40: 433-446, 1909
- Chagas C. Nova tripanozomiose humana: Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiologico de nova entidade morbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz, 1(2): 159-218, 1909
- Chagas C. Neue Trypanosomen: vorläufige mitteilung. Archiv fur Schiffs und Tropen Hygiene, 13: 120-122, 1909
- Chagas C. Uber eine neue trypanosomiasis des menschen. Archiv fur Schiffs - und Tropen-Hygiene, 13: 351-353, 1909
- Chagas C. Nouvelle espèce de trypanosomiose humaine. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, 2(6): 304-307, 1909
- Chagas C. Aspecto clinico geral da nova entidade morbida produzida pelo *Schizotrypanum cruzi*: Nota prévia. Brazil Medico, 24(27): 263-265, 1910; <http://www4.prossiga.br/Chagas/traj/trajtext/html/pi.24-327.htm>
- Chagas C. Sobre a etiología do bocio endêmico 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. Nova entidade morbida do homem: Rezumo geral de estudos etiologicos e clinicos. Mem Inst Oswaldo Cruz, 3(2): 219-275, 1911
- Chagas, Carlos. Molestia de Carlos Chagas: Conferencia realizada em 7 de agosto na Academia Nacional de Medicina. Brazil Medico, 25 (34, 35, 36, 37), 340-343, 353-355, 361-364, 373-375, 1911
- Chagas, Carlos. Processos patojenicos da tripanozomiose americana. Mem. Instit. Oswaldo Cruz, 8 (2): 5-35, 1916.
- Chagas C. Descoberta do Tripanozoma Cruzi e verificação da Tripanozomiose Americana: Retrospecto historico. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 15,1: 67-76, 1922
- Chagas C, Villela E. Forma cardiaca da trypanosomiose americana. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 14(1): 5-61, 3-54, 1922
- Chagas Filho, Carlos. Histórico sobre a doença de Chagas. In: Cançado, J. Romeu (Org.). Doença de Chagas por um grupo de colaboradores especializados. Belo Horizonte: Imprensa Oficial do Estado de Minas Gerais, pp.5-21. 1968.
- Chagas Ev. Infection experimentale de l'homme par le trypanosome cruzi. Comptes Rendus Soc. Biol et des filiales, 115 : 1339-1341, 1934 ; 117 : 390-392, 1934 ; 118 : 290-291, 1935 ; 118 : 718, 1935
- Coutinho M. Ninety years of Chagas disease: a success story at the periphery. Social Studies of Science 29(4): 519-549, 1999a
- Coutinho M, Freire Jr. O, Pinto Dias JC. The Noble Enigma: Chagas' Nobel Prize Nominations for the. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 94, Suppl. I: 123-129, 1999b



- Coutinho M, Pinta Dias JC. The rise and fall of Chagas disease. *Perspectives on Science* 7: 447-485, 1999
- 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
- Dias E. O'signal de Romana' e os novos progressos no estudo da doença de Chagas. *Folha Medica*, 345, 1938
- 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, 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
- Guerreiro C, Machado A. Da reação de Bordet e Gengou na moléstia de Carlos Chagas como elemento diagnóstico (nota preliminar). *Brasil Médico*, 27(23): 225- , 1913
- 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
- Johnson CM, De Rivas GT. Six new cases of Chagas' disease in Panama, with review of previous cases. *Amer. J. Trop. Med.*, 16: 47-57, 1936
- Kean BH. Carlos Chagas and Chagas' disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 26: 1084-1087, 1977
- Kropf SP, Azevedo N, Ferreira LO. Biomedical research and public health in Brazil: the case of Chagas' disease (1909-50). *Soc Hist. Med.*, 16(1):111-129, 2003
- Kropf SP. Science, health and development: Chagas disease in Brazil, 1943-1962. *Parassitologia*, 47(3-4): 379-86, 2005
- 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; 738-749, 1948
- Laranja, Francisco S. - Evolução dos conhecimentos sobre a cardiopatia da doença de Chagas: revisão crítica da literatura. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 47(3/4): 605-69, 1949
- Laranja FS, Dias E, Duarte E, Pellegrino J. Observações clinicas e epidemiológicas sobre a moléstia de Chagas no oeste de Minas Gerais. *Hospital (Rio J)*, 40(6): 945-88, 1951
- Laranja FS. [Clinical aspects of Chagas' disease.] *Rev Bras Med.*, 10(7):482-491, 1953
- Laranja FS, Dias E, Nóbrega GC, Miranda J, Chagas' disease. A clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation*, 14: 1035-1060, 1956
- Laranja FS, Dias E, Pellegrino J. Chagas' heart disease: a cardiological entity. *Ier. Congress Mondial de Cardiologie. Paris, Resumes*, p. 302. 1950
- Laranja, Francisco S. - Evolução dos conhecimentos sobre 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 triatomo *Rhodnius robustus*. Larrousse, 1927 en la palma *Attalea maracaibensis* Martins. *Bol. Dir. Malariol. San. Amb.*, 13: 175-9, 1973
- Lewinsohn R. Carlos Chagas (1879-1934): the discovery of *Trypanosoma cruzi* and of American trypanosomiasis (foot-notes to the history of Chagas's disease). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 73(5): 513-523, 1979



- Lewinsohn R. Carlos Chagas and the discovery of Chagas' disease (American trypanosomiasis). J. R. Soc. Med., 74(6): 451-455, 1981
- Lewinsohn R. [Chagas disease] Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 29(6): 621, 1996
- Lewinsohn R. Prophet in his own country: Carlos Chagas and the Nobel Prize. Perspect. Biol. Med., 46(4): 532-49, 2003
- Longa A, Scorza JV. *Acrocomia aculeata* (Palmae), hábitat silvestre de *Rhodnius robustus* en el Estado Trujillo, Venezuela. Parasitol. Latinoam., 60: 17-24, 2005
- Löwy I. The controversy on the early history of Chagas disease. Parassitología 47: 329-333, 2005
- Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation, 115:1109-1123, 2007
- Mazza S. La Enfermedad de Chagas. Revista del Colegio Libre de Estudios Superiores, III(1): 495-500, 1933
- Mendoza I, Moleiro F, Marques J. Morte súbita da doença de Chagas. Arq Bras Cardiol., Jul;59(1):3-4, 1992
- Mendoza I, Moleiro F, Marques J, Guerrero J., Matheus A, Rodríguez F, Rodríguez A, Mendoza Britto I, Bayés de Luna A, Castellanos A. Sudden death in Chagas' disease. G. Ital. Cardiol., 28, Suppl. I, 386-389, 1998
- Muniz J, Freitas G de: Contribuição para o diagnóstico da doença de Chagas pelas reações de imunidade. I. Estudo comparativo entre as reações de aglutinação e de fixação do complemento. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 41 (2): 303-333, 1944a
- Muniz J, Freitas, G.: Contribuição para o diagnóstico da Doença de Chagas pelas reações de imunidade. II. Isolamento de polissacarídeos de "Schizotrypanum cruzi" e de outros tripanosomídeos, seu comportamento nas reações de precipitação, de fixação de complemento e de hipersensibilidade. Os "testes" de floculação (sublimado e formol-gel). Revista Brasileira de Biologia, 4, 421-438, 1944b
- Muniz, J., e Freitas, G.: Estudos sobre a imunidade humoral na Doença de Chagas. Brasil Médico, 60 (42, 43): 337-341, 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
- Perleth M, Historical aspects of American Trypanosomiasis (Chagas'Disease), Peter Lang, ed., Frankfurt. 1997
- Pifano, 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
- 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
- Punukollu G, Gowda RM, Khan IA. Early twentieth century descriptions of the Chagas heart disease. Int. J. Cardiol., 95(2-3):347-9, 2004
- 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
- Romaña C. Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas. 1. Comprobación de formas agudas de tripanosomiasis americana en el Chaco Austral y santafecino.-Univ. Buenos Aires: Misión Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy, Publ. 14, pp. 3-24, 1934a



Romaña C.. Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas. II. Comprobación de formas crónicas cardiacas de tripanosomiasis americana en el norte santafecino.- Buenos Aires: Misión Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy,, Publ. 14, pp. 25-42, 1934b

Romaña C. Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas. II. Acerca de un síntoma inicial de valor para el diagnóstico de forma aguda de la enfermedad de Chagas: la conjuntivitis esquizotripanósica unilateral (hipótesis sobre puerta de entrada conjuntival de la enfermedad Univ. Buenos Aires: Misión Estud. Pat. Reg. Argent. Jujuy, Publ. 22, pp. 16-28, 1935

Romaña C. 1948

Romaña C. Epidemiología y Distribución Geográfica de la Enfermedad de Chagas. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, 51: 390-403, 1961

Romaña C. Enfermedad de Chagas. López Libreros Editores s.r.l. Buenos Aires. 1963

Rassi Jr A, Rassi SG, Rassi A. Sudden Death in Chagas' Disease. Arq. Bras. Cardiol., 76, 1: , 2001

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

Stepan NL Picturing Tropical Nature. Reaktion Books Ltd. London. 1993

Szarfman A, Laranja FS, de Souza W, Galvao Quintao L, Gerech D, Schmunis GA. Tissue reacting antibodies in a rhesus monkey with long-term Trypanosoma cruzi infection. Am. J. Trop. Med. Hyg., 27(4):832-4, 1978

Torres M. Endocardite pariétale dans la maladie de Chagas (trypanosomiase américaine). Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie 99, 886-888, 1928

Yorke W. Chagas' disease. Critical review. Tropical Diseases Bulletin 34: 275-300, 1937

Magarino Torres C, Gajardo Tobar R, Romana C. [Chagas' disease.] Bol Oficina Sanit Panam. 1950 May;29(5):536-40,

Romana C. [The developmental cycle of Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi Chagas 1909. in its tissular and hematic phases.] Mem Inst Oswaldo Cruz. 1956 Jun;54(1):255-69

Romana C. [Chagas' disease.] Rev Sanid Asist Soc. 1960 Jun-Sep;25:213-40,

Romana C. [Application of the hemagglutination method to the diagnosis of Chagas' disease.] Rev Soc Argent Biol. 1961 Apr;37:73-6