

100 AÑOS DEL DESCUBRIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

THE DISCOVERY OF CHAGAS DISEASE: 100 YEARS ON

RODOLFO DEVERA

Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar. Ciudad Bolívar. Venezuela, Departamento de Parasitología y Microbiología, Escuela de Ciencias de la Salud, E-mail: rodolfodevera@hotmail.com

RESUMEN

En abril de 1909, Carlos Chagas (1879-1934), investigador del Instituto Oswaldo Cruz (antes llamado Instituto Manguinhos), comunicó al mundo científico el descubrimiento de una nueva enfermedad humana. Chagas identificó el agente causal (*Trypanosoma cruzi*) y el insecto transmisor. La “triple descubierta” de Chagas, es considerada única en la historia de la medicina, constituye un marco en la historia de la ciencia y la salud brasileñas y latinoamericana. En este trabajo se revisan los aspectos históricos del descubrimiento, la vida de Carlos Chagas y algunos puntos de la historia de la enfermedad en Venezuela.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, historia.

ABSTRACT

In April 1909, Carlos Chagas (1878-1934) a researcher at the Oswaldo Cruz Institute (formerly The Manguinhos Institute), announced the discovery of a new human disease to the scientific world. Chagas identified its causal agent (*Trypanosoma cruzi*) and the insect vector. Chagas’ “triple discovery” is considered to be unique in the history of medicine and represents a milestone in the history of Brazilian and Latin American science and health. In this study we revise the historic aspects of the discovery, the life of Carlos Chagas and some keypoints in the history of Chagas Disease in Venezuela.

KEY WORDS: Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*, history.

En 1909 se dió a conocer a la comunidad científica mundial la existencia de una nueva entidad clínica que con el tiempo pasaría a ser una de las más importantes enfermedades del continente americano. En 2009 se conmemoran 100 años del descubrimiento de la Enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana. Es una parasitosis causada por el protozoario *Trypanosoma cruzi* (Figura 1), que afecta entre 18 y 20 millones de personas en América, desde el sur de los estados Unidos hasta la Patagonia y es transmitida al ser humano por las heces de insectos hematófagos de la subfamilia Triatominae, conocidos popularmente como chipos en Venezuela (Figura 2) (Moncayo 2003).



Figura 1. Tripomastigota de *Trypanosoma cruzi*. Agente etiológico de la enfermedad de Chagas. Coloración de Giemsa. 400X (Original de Rodolfo Devera).



Figura 2. Adulto de *Rhodnius prolixus*. Vector primario de la enfermedad de Chagas en Venezuela (Tomado de: <http://www.biosci.ohio-state.edu/~parasite>).

Para rememorar este hecho, en todo el mundo, diversas sociedades científicas e instituciones han organizado varios eventos científicos de los cuales el más importante sería el Simposio Conmemorativo de los 100 años del descubrimiento realizado en Rio de Janeiro, Brasil, donde se describió la enfermedad.

Esta dolencia tropical, exclusiva del Nuevo Mundo, ya existía hace más de 2000 años atrás, según lo demuestran estudios de paleoparasitología realizados en Chile y Perú, indicando la presencia de ADN del parásito en momias (Ghul *et al.* 1997, Ferreira *et al.* 2000), pero

fue Carlos Chagas quien realizó la descripción de esta entidad mórbida para el mundo. El descubrimiento de la Enfermedad de Chagas fue uno de los acontecimientos más completos relacionados con la biología, ecología y patología humana. Por primera vez en la historia, un mismo investigador descubrió una enfermedad, el agente etiológico, el transmisor, los reservorios domésticos y silvestres, además de los animales de laboratorio susceptibles a la infección (Dias y Coura 1997).

En 1907, el Dr. Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas (Figura 3), asistente del Instituto Manguinhos (denominado desde marzo de 1980 Instituto Oswaldo Cruz), en Rio de Janeiro, fue designado por el entonces Director Dr. Oswaldo Conçalves Cruz, para controlar la malaria entre los trabajadores que construían una prolongación de la vía del ferrocarril central de Brasil, en la región de Rio das Velhas, entre Corinto y Pirapora, en el norte del estado de Minas Gerais (Dias y Coura 1997). Instalado en un vagón del tren, que servía al mismo tiempo de residencia y laboratorio, y adicionalmente, utilizando como ambulatorio el corredor de una casa abandonada, en la pequeña localidad de Lassance, Carlos Chagas inició su trabajo de control de la malaria. Como médico e investigador su labor no se limitó exclusivamente al tratamiento de los enfermos; en sus horas libres, buscaba esclarecer aspectos nosológicos y ecológicos, capturando, clasificando y estudiando los hábitos de los anofelinos y de otros mosquitos de la zona y suplementariamente, examinaba la sangre de animales domésticos y silvestres buscando relaciones con la patología malárica (Dias y Coura 1997).



Figura 3. Dr. Carlos Chagas (1874-1934). Tomado de: Casa de Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Río de Janeiro, Brasil

En 1908, Chagas encontró en la sangre de un pequeño mono, *Callitrix penicillata*, común en la región, un tripanosoma que denominó *Trypanosoma minasense*. En ese mismo año, el ingeniero de la vía férrea, Cantarino Mota llamó su atención con respecto a la presencia, en

los ranchos de los pobladores de la región, de grandes hematófagos llamados “barbeiros”. Examinando esas viviendas precarias, Chagas encontró, en las grietas de las paredes, gran cantidad de esos insectos, a los cuales clasificó provisionalmente como *Conorrhinus sanguisuga*, verificando en ellos la presencia de numerosos flagelados en el contenido intestinal, a los cuales identificó como “Chritidias” hoy designadas epimastigotas (Hoare 1972). En ese momento formuló dos hipótesis: (1) los flagelados serían parásitos del propio insecto, (2) eran formas evolutivas de un parásito de vertebrados, tal vez *Trypanosoma minasense* u otro parásito del propio hombre (Dias y Coura 1997).

Como no tenía condiciones seguras en el laboratorio en Lassance, Chagas envió ejemplares de “barbeiros”, infectados con los flagelados, a su maestro, Oswaldo Cruz, en Rio de Janeiro. Éste los hizo alimentar en monos de la especie *Callitrix penicillata* de laboratorio, limpios, los cuales presentaron, tres semanas después, tripanosomas en la sangre. Llamado por Oswaldo Cruz, Chagas se trasladó a Rio de Janeiro y verificó que el flagelado de los monos era completamente diferente de *Trypanosoma minasense*. El nuevo parásito presentaba morfología diversa, formas finas y largas con blefaroplasto grande, infectaba con facilidad animales de laboratorio como monos, perros, conejos y gatos, y podía ser cultivado en medio de agar-sangre. Al nuevo tripanosoma, Chagas le dio el nombre de *Trypanosoma cruzi* en homenaje a su Maestro y Director, Oswaldo Cruz. Los insectos capturados por Chagas fueron clasificados por su colega Arthur Neiva, investigador en el Instituto con mayor experiencia en entomología, como *Conorrhinus megistus* (Neiva 1910), hoy *Panstrongylus megistus* (Burmeister 1835).

Conociendo casi por completo el ciclo del nuevo tripanosoma y convencido que se trataba de una infección de transmisión intradomiciliar, de animales domésticos y del hombre, basándose en los hábitos alimentarios de los insectos, Chagas volvió a Lassance a inicios de abril de 1909. En menos de quince días, descubrió un gato con tripanosomas en la sangre y luego, una niña de nombre Berenice, con dos años de edad, febril, con el mismo parásito en sangre periférica, en una casa infestada por “barbeiros”, infectados con el parásito. Describió las manifestaciones clínicas de la fase aguda y envió una nota previa sobre el descubrimiento, con fecha 15 de abril de 1909, para su publicación en revistas médicas en Alemania y Brasil (Chagas 1909a, 1909b).

En la sesión de la Academia Nacional de Medicina del 22 de abril de 1909, en Rio de Janeiro, el Dr. Oswaldo

Cruz, presentó una síntesis del trabajo de Carlos Chagas. Ese mismo año, por invitación de Oswaldo Cruz, una comisión de cinco ilustres médicos brasileños presidida por el Presidente de la Academia Nacional de Medicina, fue designada para verificar *in situ* el descubrimiento de Chagas. Después de un viaje de 26 horas en tren, de escuchar una detallada exposición de Carlos Chagas, de examinar enfermos y todo el material existente, la comisión quedó tan impresionada con el descubrimiento, que Miguel Cuoto, miembro de la comisión y uno de los mejores clínicos brasileños, propuso el nombre de Enfermedad de Chagas para la nueva patología (Dias y Coura 1997).

Ese año de 1909, Chagas publicó un resumen de su descubrimiento en el *Bulletin de la Societaté de Pathologie Exotique*, de Francia (Chagas 1909c). Posteriormente, un escrito más exhaustivo en agosto de 1909 fue publicado en las *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* (Chagas 1909d) en idiomas Portugués y Alemán. Después de 100 años este trabajo se ha convertido en uno de los artículos científicos más citados en todo el mundo reflejando la trascendencia del descubrimiento y de lo que representó y representa la enfermedad de Chagas en la nosología humana (Dias y Coura 1997).

A partir de 1910, Chagas publicó una serie de trabajos en Portugués, Español, Inglés, Francés y Alemán, confirmando su descubrimiento y ampliando los conocimientos sobre la infección y la enfermedad (Chagas 1911). Posteriormente, Vianna (1911) complementó la descripción de la patología de la Enfermedad de Chagas y demostró que la única forma de reproducción de *T. cruzi*, en los mamíferos, era por división binaria de las formas tisulares en "*Leishmania*", hoy denominadas amastigotas (Hoare 1972).

La repercusión nacional e internacional del descubrimiento y de la obra de Carlos Chagas fue tan notable que el 16 de octubre de 1910, fue agraciado con el título de Miembro Titular Extraordinario de la Academia Nacional de Medicina, ocasión en que pronunció su conferencia magistral "Nova Entidade Morbida do Homen" (Chagas 1910). En 1912 recibió el premio Schaudin, concedido cada cuatro años al mejor trabajo mundial sobre Parasitología y Medicina Tropical, hasta entonces únicamente otorgado a tres famosos científicos europeos: Hartmann, Reichnow y D'Herelle, este último descubridor del bacteriófago. También, fue designado miembro honorario de la Sociedad de Patología Exótica de Francia, de la Royal Society of Tropical Medicine de Inglaterra y de las Academias de Medicina de París,

Bruselas, Roma y Nueva York (Dias y Coura 1997).

Chagas, en 1912, descubrió que el armadillo (*Dasyprocta novemcinctus*) es un reservorio silvestre de *T. cruzi*. Concomitantemente verificó, en el mismo ecotopo, la presencia de ninfas y adultos de *Triatoma geniculatus* infectados con *T. cruzi*, concluyendo que esa especie de triatomino era uno de los vectores silvestres de la infección. Con este nuevo descubrimiento Chagas completó el estudio de todo el ciclo de la enfermedad que lleva su nombre. De esta manera, las descripciones clínicas, anatomopatológicas y patogénicas de Chagas (1916a, 1916b) sobre la forma aguda, así como las de Chagas y Villela (1922) sobre la forma crónica, complementaron los conocimientos sobre la enfermedad.

En sus estudios iniciales, Chagas pensó que las formas metacíclicas de *T. cruzi* se desarrollaban en las glándulas salivares del vector y que la transmisión fuese por inoculación. Sin embargo, Brumpt (1912a) demostró que el desarrollo del tripanosoma era completado en el intestino posterior del insecto y que la transmisión era efectuada por contaminación de la mucosa ocular del vertebrado (Brumpt 1912b). Días (1934) revisó críticamente el asunto y demostró de modo definitivo el ciclo de *T. cruzi* y su transmisión a través de la eliminación del parásito por el intestino del insecto según el patrón *Stercorarea* de Hoare (1972).

Poco después del descubrimiento, ocurrieron dos grandes avances en el diagnóstico de la infección chagásica: la aplicación de la reacción de fijación de complemento por Guerreiro y Machado (1913) y el xenodiagnóstico por Brumpt (1914) permitiendo, respectivamente, el diagnóstico serológico y el aislamiento de *T. cruzi*, principalmente en la fase crónica de la infección, cuando el hallazgo del parásito en el examen directo es casi imposible y el hemocultivo es poco probable. El trabajo de Magarinos Torres (Torres 1917) sobre la patología de la forma aguda de la Enfermedad de Chagas, completando la descripción de Vianna (1911) y los estudios electrocardiográficos pioneros de Evandro Chagas (Chagas 1932), hijo mayor de Carlos Chagas, construyeron un gran avance en el conocimiento de la enfermedad antes de la muerte de su descubridor, ocurrida en 1934.

Después de la muerte de Oswaldo Cruz, en 1917, Carlos Chagas asumió la dirección del Instituto Oswaldo Cruz, función en la que permaneció hasta el 8 de noviembre de 1934 cuando falleció. En 1919 asumió el cargo de Director del Departamento Nacional de Salud Pública, lo que le tomaba gran parte de su tiempo. Ese hecho, asociado a las

campañas de descrédito sobre la veracidad y la importancia de la Enfermedad de Chagas como problema de salud pública –promovidas desde Argentina, en 1914/1919, por el eminente bacteriólogo alemán R. Kraus y en Brasil, entre 1922 y 1925, por algunos miembros de la Academia Nacional de Medicina-, aunque siempre respondidas por Chagas de forma vehemente y científicamente irrefutables, conllevaron a un desinterés por el estudio de la enfermedad durante un cuarto de siglo (Dias y Coura 1997).

En el inicio de la década de 1930, Salvador Mazza instaló en Argentina la Misión para Estudios de Patología Regional (MEPRA), publicando numerosos trabajos con la descripción de varios casos agudos de la Enfermedad de Chagas (Mazza 1934, 1937), inclusive en la región donde Kraus negara su existencia. Varios aspectos epidemiológicos y clínicos del área endémica de Argentina fueron estudiados, como la distribución geográfica de la enfermedad y las manifestaciones de la fase aguda, entre las cuales destacan el complejo oftalmo-ganglionar (Romaña 1935) y las “Esquizotripanides” (Mazza 1941). Estos estudios impulsaron nuevamente el interés por la enfermedad y nuevamente se destacó la importancia de los trabajos de Carlos Chagas.

Nacido en 1879, Chagas murió en 1934 en Río de Janeiro de un infarto agudo de miocardio, cuando apenas tenía 55 años de edad y con un síntoma, típico de la fase crónica de la enfermedad, popularizado como “muerte súbita”. Chagas no llegaría a disfrutar en vida la consagración de su descubrimiento y de sus esfuerzos. Padeció indiferencia y calumnias. Su mayor desilusión fue no haber recibido el Premio Nobel, reconocimiento por demás merecido, pero que en opinión de muchos autores, las críticas de sus detractores (además de otros factores) privaron al momento su elección (Coutinho y Dias 1999). Los estudios de Mazza confirmarían la presencia e importancia de esta patología en Argentina y de allí al resto de América reivindicando de cierta forma la figura de Carlos Chagas.

En 1935, Mazza organizó en la Ciudad de Jujuy, la novena reunión de la Sociedad de Patología Regional de Argentina en homenaje a Carlos Chagas, fallecido recientemente el año anterior. Los representantes de Brasil, en ese congreso, Evandro Chagas, Enmanuel Días y Magarinos Torres, propusieron el nombre de signo de Romaña, para el complejo oftalmo-ganglionar, de gran valor para el reconocimiento de la fase aguda de la enfermedad en otros países del continente. Todos los trabajos desarrollados por Mazza y el gran impulso que dio a la enfermedad y al prestigio de Chagas determinaron

que en algunas regiones se conozca a la entidad como Enfermedad de Chagas-Mazza (Dias y Coura 1997). La vida de Salvador Mazza y su contribución científica quedaron reflejadas en la película argentina “Casas de Fuego”, de Juan Bautista Stagnaro, cineasta que ganó varios premios y festivales con este filme, mostrando el escenario del desarrollo de la lucha contra la enfermedad de Chagas en las zonas rurales de Argentina y Brasil (Moratal Ibañez *et al.* 2006).

En Venezuela, en 1917, Enrique Tejera realiza la primera confirmación parasitológica de esta enfermedad (Tejera 1919), aunque en 1905, Rangel había llamado la atención sobre la posibilidad de la existencia de esta tripanosomiasis en la población venezolana por lo que se le conoce como el precursor de la enfermedad de Chagas en Venezuela. Previamente el Dr. Jesús Risquez había publicado el primer trabajo sobre enfermedad de Chagas, en 1911, realizando una descripción de la patología que había sido descubierta en Brasil. En 1919, una publicación de Pino Pou argumentaba sobre la posible existencia de esta entidad mórbida en Venezuela. Posteriormente, Torrealba (1934, 1935, 1944), mostró la grave situación y la extensa distribución geográfica de la tripanosomiasis americana en los Llanos Centrales; la cual diezmaba, junto con el paludismo y otras enfermedades parasitarias, a la población rural joven de esa región. Adicionalmente fue el primero en emplear el xenodiagnóstico en nuestro país (Torrealba 1943). En la década de los 30 y 40, fueron numerosos los trabajos realizados y publicados resaltando estudios epidemiológicos sobre vectores y reservorios. Destacaron además, de los trabajos de Torrealba, los realizados por Félix Pifano (Torrealba 1935, Pifano 1941, 1954, 1960, Pifano *et al.* 1965).

Para 1960, se estimaba que unas 500.000 personas, de un total de 7 millones de venezolanos, estaban infectadas por *T. cruzi* (Pifano 1960, Pifano *et al.* 1965) con una prevalencia tan alta que ascendía a 45% en algunos municipios, con tasas de miocardiopatía del 50% en personas infectadas y de un 20% de la población rural total. Un hito crucial de esta enfermedad fue el desarrollo de la campaña preventiva, la cual modificó su historia natural en dos períodos de 50 años: antes y después de la campaña de control iniciada en 1951 (Feliciangeli *et al.* 2003).

Si bien en la actualidad puede considerarse que la enfermedad no reviste la importancia que tenía hace 50 años, aún persiste en el país. Recientemente dos brotes, implicando la transmisión por vía oral, han llamado la atención de la comunidad científica y de la opinión

pública venezolana (Alarcón de Noya 2008).

La enfermedad de Chagas seguirá buscando la forma de perpetuar su historia natural y por lo tanto, de continuar asolando a la población pobre, tan vulnerable como hace una centuria atrás cuando Carlos Chagas examinaba a Berenice, a Rita y a otros tantos pacientes en el poblado de Lassance en Brasil. Después de 100 años, los investigadores, políticos y gobernantes todavía están en deuda. El centenario no se debe limitar tan solo a los eventos conmemorativos, sino a la unión de fuerzas para enfrentar todo el conjunto de enfermedades olvidadas y que son el producto de las desigualdades económicas y sociales que deterioran la calidad de vida de las poblaciones pobres.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALARCÓN DE NOYA B. 2008. Enfermedad de Chagas en Caracas. [revista en internet] 2008 abril. [acceso 14 de junio de 2009]; Salus 12. Disponible en: <http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/>
- BRUMPT E. 1912a. Le Trupanosomacruzi, evolué chez *Conorrhinus megistus*, *Cimex lentulartus*, *Cimex boueti* et *Ornithodoros moubata*. Cycle évolutif de ce parasite. Bul. Soc. Pathol. Exot. 5: 360-367.
- BRUMPT E. 1912b. Pénétration du *Schizotrypanum cruzi* a travers la muquense oculaire saine. Bul. Soc. Pathol. Exot. 5: 723-724.
- BRUMPT E. 1914. Le xénodiagnostic. Application au diagnostic de quelques infections parasitaires et en particulier à la trypanosome de Chagas. Bull. Soc. Pathol. Exot. 7: pp 706-710.
- CHAGAS C. 1908. *Trypanosoma minasense*. Nota preliminar. Braz. Med. 22: 471.
- CHAGAS C. 1909a. Über eine neue Trypanosomiasis des Menschen. Archiv für Schiffs- und Tropen-Hygiene 13: 351-353.
- CHAGAS C. 1909b. Nova especie morbida do homen, produzida por um trypanosoma, *Trypanosoma cruzi*. Nota previa. Braz. Med. 23: 16.
- CHAGAS C. 1909c. Nouvelle espèce de trypanosomíase humaine. Bull. Soc. Pathol. Exot. 2: 304-307.
- CHAGAS C. 1909d. Nova tripanosomíase humana. Estudos sobre a morfología e ciclo evolutivo do *Schizotrypanim cruzi* n. gen., n.sp., agente etiolojico de nova entidade morbida do homem. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 1: 159-218.
- CHAGAS C. 1910. Nova Entidade Morbida do Homen. Conferência. Academia Nacional de Medicina. Rio de Janeiro. 26 de outubro.
- CHAGAS C. 1911. Nova entidade morbida do homen. Rezumo geral de estudos etiolojicos e clinicos. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 3: 219-275.
- CHAGAS C. 1916a. Processos patogenicos da tripanozomíase americana. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 8: 5-35.
- CHAGAS C. 1916b. Tripanozomíase americana. Forma aguda da molestia. (American Trypanosomiasis. The acute form-reprinted). Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 8: 37-65.
- CHAGAS C., VILLELA E. 1922. Forma cardiaca da tripanozomíase americana. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 14: 5-61.
- CHAGAS E. 1932. Novos estudos sobre a forma cardiaca da Tripanosomíase americana. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 26: 329-338.
- COUTINHO M., FREIRE JR. O., DIAS J.C.P. 1999. The Noble enigma: Chagas' nomination for the Nobel prize. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 94 (Supl I): pp 123-129.
- DIAS E. 1934. Estudos sobre o *Schizotrypanum cruzi*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 28: 1-16.
- DIAS J.C., COURAJ.R. 1997. Clínica e terapêutica da Doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clinico geral. Editora FIOCRUZ, Rio de Janeiro. 487.
- FELICIANGELI M.D., CAMPBELL-LENDRUM D., MARTÍNEZ C., GONZÁLEZ D., COLEMAN P., DAVIES C. 2003. Chagas disease control in Venezuela: Lessons from the Andean region and beyond. Trends. Parasitol. 19: 44-49.
- FERREIRA L.F., BRITTO C., CARDOSO M.A., FERNANDES O., REINHARD K., ARAUJO A. 2000. Paleoparasitology of Chagas disease revealed by infected tissues from Chilean mummies. Acta Trop. 75: 79-84.

- GUERREIRO C., MACHADO A. 1913. Da reação de Bordet e Gengou na molestia de Chagas como elemento diagnostico. Nota previa. Braz. Med. 27: 225-226.
- GUHL F., JARAMILLO C., YOCKTENG R., VALLEJO G.A., CARDENAS-ARROYO F. 1997. *Trypanosoma cruzi* DNA in human mummies. Lancet. 349: 1370.
- HOARE C. 1972. The Trypanosomes of Mammals. A Zoological Monographs. Blackell Scientific Publication. Oxford U.K., 555-593
- MAZZA S. 1934. Casos agudos benignos de enfermedad de Chagas comprobados en la Provincia de Jujuy. Publicación de la MEPRA. 17: 3-11.
- MAZZA S. 1937. Nota a propósito de 240 casos de la forma aguda de la enfermedad de Chagas comprobados en el país por la MEPRA. Pren. Med. Argentina. 24: 1394-1396.
- MAZZA S. 1941. Esquizotripanides. Manifestaciones eruptivas agudas en la enfermedad de Chagas. Publicación de la MEPRA. 51: 3-12.
- MONCAYO A. 2003. Chagas' disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the southern cone countries. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 98: 577-91.
- MORATAL IBÁÑEZ L.M., CARLI A.J., KENNEL B. 2006. Mal de Chagas. La enfermedad de la pobreza, Casas de Fuego (1995). Rev. Med. Cine. 2: 66-73
- PIFANO F. 1941. La enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy. Gac. Méd. Caracas. 48: 244-246.
- PIFANO F. 1954. El Diagnóstico parasitológico de la enfermedad de Chagas en fase crónica. Estudio comparativo entre la gota gruesa, el xenodiagnóstico, el hemocultivo y las inoculaciones experimentales en animales sensibles. Arch. Venezol. Patol. Trop. Parasitol. Med. 2: 121-156.
- PIFANO F. 1960. Algunos aspectos de la enfermedad de Chagas en Venezuela. Arch. Venez. Med. Trop. Parasit. Méd. 3: 73-99.
- PIFANO F., ANSELMÍ A., MAEKELT G.A., ANSELMÍ G., DIAZ-VASQUEZ A. 1965. Estudios sobre la miocardiopatía chagásica en el medio rural venezolano. Arch. Venez. Med. Trop. Parasitol. Med. 5: 3-38.
- PINO POU R. 1919. Nota alrededor de la enfermedad de Chagas. Gac. Med. Caracas. 26: 113-114.
- RANGEL R. 1905. Nota preliminar sobre la Peste Boba y la derrengadera de los equídeos de los llanos de Venezuela (Tripanosomiasis). Gac. Méd. Caracas. 12: 105-112.
- RÍSQUEZ J. 1911. Tripanosomiasis Americana en Venezuela. Bol. Hosp. 11: 4-10.
- ROMAÑA C. 1935. "Acerca de un síntoma inicial de valor para el diagnóstico de forma aguda de la enfermedad de Chagas, La conjuntivitis esquizotripanosica unilateral (Hipótesis sobre puerta de entrada conjuntival de la enfermedad)." Misión de Estudios de Patología Regional Argentina, MEPRA, Publicación 22 17-28.
- TEJERA E. 1919. La tripanosoma américaine au maladie de Chagas au Vénézuéle. Bull. Soc. Path. Exot. 8: 509-513.
- TORREALBA J.F. 1934. Primer caso de Tripanosomiasis Americana diagnosticado en el estado Guárico por el examen directo de la sangre. Gac. Méd. Caracas. 41: 275-279.
- TORREALBA J.F. 1935. La enfermedad de Chagas, una segunda serie de xenodiagnósis. El primer caso de forma cardíaca pura descrito en Venezuela. Gac. Méd. Caracas 42: 373-37.
- TORREALBA J.F. 1943. Resumen de la labor xenodiagnóstica para enfermedad de Chagas en animales, realizada en Zaraza, hasta diciembre de 1941. Gac. Med. Caracas. 50: 225-226.
- TORREALBA J.F. 1944. Informaciones sobre la enfermedad de Chagas en el estado Guárico. Gac. Méd. Caracas. 51: 31-36.
- TORRES M. 1917. Estudio do miocárdio na molestia de Chagas (forma aguda). I. Alteracoes da fibra muscular cardiaca. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 9: 114-118.
- VIANNA G. 1911. Contribuição para o estudo da anatomía patológica da Molestia de Chagas. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 3: pp 276-293.