

A propósito del centenario del descubrimiento de la enfermedad de Chagas.

Análisis cronológico de los principales hitos en la evolución de su conocimiento y control con particular énfasis en las contribuciones científicas uruguayas

Dr. Ismael A. Conti Díaz*

Resumen

En el año 2009 se celebró el centenario del genial descubrimiento del brasileño Carlos Chagas de la enfermedad que lleva su nombre y que incluyó primero el hallazgo y la descripción del protozoo flagelado causal Trypanosoma cruzi, su mecanismo de transmisión a través de Hemípteros hematófagos (Triatomíneos), denominados comúnmente vinchucas entre nosotros, y luego los primeros casos clínicos agudos y algunas de sus principales complicaciones en la fase crónica.

La importancia de la enfermedad, también denominada tripanosomiasis americana, se evidencia, entre otras cosas, por el hecho de afectar entre 16 y 18 millones de personas según estimaciones de 1991.

Por ello pareció justificado llevar a cabo un recuerdo de detalles de aquel notable hallazgo, así como también un análisis cronológico a nivel internacional y nacional de los principales hitos en la evolución del conocimiento y control del mal.

En particular, el trabajo pretende realizar una revisión ordenada en el tiempo de diversas contribuciones científicas nacionales relacionadas con la enfermedad, llenando de esa forma un vacío evidente al momento actual y que podrá ser sin duda útil para futuras generaciones de estudiosos del tema.

Luego de la consulta de las referencias internacionales y nacionales respectivas queda una clara evidencia de lo mucho que se ha hecho en aspectos etiopatogénicos, vectoriales, clínicos, diagnósticos, sobre genética de triatomíneos, biología molecular, inmunología, etcétera. Sin embargo, son especialmente destacables los esfuerzos realizados sobre todo por la Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud en el control de la parasitosis, así como los logros alcanzados hasta el momento y a pesar de todo lo que aún queda por mejorar. En nuestro país se logró la interrupción de la transmisión vectorial en 1998 gracias a un trabajo por demás enjundioso coordinado por el Programa de Lucha contra la Enfermedad de Chagas del Ministerio de Salud Pública (MSP) y llevado adelante con la colaboración valiosa del Departamento de Laboratorios del MSP, el Departamento de Parasitología de la Facultad de Medicina, las intendencias municipales de los departamentos del área endémica, la Administración Nacional de la Enseñanza Pública (ANEP) y los ministerios de Interior y de Defensa.

* Ex Profesor Director Titular Cátedra y Departamento de Parasitología, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay (1986-1996).

Correspondencia: Dr. Ismael A. Conti Díaz
Ayacucho 3314, Montevideo, Uruguay.
Correo electrónico: ismaelconti@adinet.com.uy
Recibido: 11/1/10.
Aceptado: 24/5/10.

Palabras clave: ENFERMEDAD DE CHAGAS - historia.

Keywords: CHAGAS DISEASE - history.

Introducción

En 2009 se cumplió el centenario del descubrimiento de la enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana, importante afección producida por un protozooario flagelado llamado *Trypanosoma cruzi*, transmitida al hombre y a diversos animales por insectos triatomíneos denominados comúnmente vinchucas entre nosotros. Se estimaba para el año 1991 que cerca de 90 millones de personas se hallaban expuestas al riesgo de infección desde el sur de los Estados Unidos de América a la provincia de Chubut en Argentina (42° N a 46° S) y que entre 16 y 18 millones de personas estarían infectadas por el parásito excluyendo México y Nicaragua, países en los que para 1991 faltaban datos fidedignos⁽¹⁾. Por tales motivos nos pareció necesario intentar recordar algunos detalles de tal notable descubrimiento, así como de las principales investigaciones y actividades internacionales que llevaron con el tiempo al conocimiento global y manejo de la importante endemia.

También nos propusimos señalar diferentes contribuciones científicas de autores nacionales en lo relativo al conocimiento de la enfermedad, así como a su diagnóstico, tratamiento y control. En tal sentido resulta evidente la carencia existente al presente de una cronología comentada de dichas actividades, rescatando asimismo del olvido académico algunas realizaciones importantes en nuestro medio que repercutieron en forma notoria en el logro de aquellos objetivos.

El descubrimiento

Carlos Chagas nació en 1879 en el estado brasileño de Minas Gerais. En 1907, Oswaldo Cruz, fundador del Instituto Manguinhos en Río de Janeiro, comisionó a su amigo y entonces joven médico Carlos Chagas para estudiar y luchar contra una epidemia de paludismo entre trabajadores del ferrocarril en construcción en su estado natal de Minas Gerais (el ferrocarril uniría Belém en la Amazonia con Río). Chagas se instaló en un vagón de ferrocarril que servía de consultorio, dormitorio y laboratorio. Allí se enteró de la existencia de chinches hematófagas que acostumbaban alimentarse de sangre humana durante las horas de sueño y que eran conocidas con el nombre de “barbeiros” (vinchucas). A propósito, y según Osimani, el conocimiento de estos insectos transmisores se remonta a los escritos de Fray Lizárraga, quien los describió en varios países sudamericanos a fines del siglo XVI, mientras que en Uruguay las primeras referencias corresponden a Dámaso Antonio Larrañaga a principios del siglo XIX⁽²⁾. Chagas sospechó inmediatamente la posibilidad de que tales insectos pudieran transmitir alguna enfermedad al hombre o a otros vertebrados, y así muy pronto logró visualizar flagelados en el intestino posterior de al-

gunos ejemplares que interpretó correctamente como una forma evolutiva de parásitos del género *Trypanosoma*. Remitió entonces los insectos al instituto Manguinhos, ordenando que los alimentaran en monos libres de infección. Luego de algunas semanas, idénticos parásitos flagelados fueron observados en la sangre de los monos, que el autor consideró diferentes de cualquier otra especie del mismo género denominándolos *Schyzotrypanum cruzi* (*S. cruzi*) (posteriormente *Trypanosoma cruzi*) en homenaje a Oswaldo Cruz.

De esta manera, en forma por demás curiosa, se descubre el agente de una nueva enfermedad antes de conocerse la misma, hecho considerado realmente excepcional.

Creyó necesario el autor investigar inmediatamente el hospedero habitual del nuevo parásito, sospechando Chagas al hombre, en primer lugar, por el hecho de tratarse de un insecto hematófago que habitaba el domicilio humano. Al mismo tiempo comenzó a estudiar animales domésticos que pernoctaban en la habitación humana encontrando muy pronto un gato con trypanosomas en la sangre.

Pocas semanas después se le solicitó el estudio de una niña de 2 años de edad, llamada Berenice, portadora de accesos febriles intensos, palidez cutáneo-mucosa, edema subpalpebral, adenopatías múltiples y con diagnóstico clínico probable de paludismo y que vivía en la misma casa donde el gato había sido encontrado. El 14 de abril de 1908 el investigador halló varios ejemplares de *S. cruzi* en la sangre de la niña sugiriendo la posibilidad de estar en presencia de una forma aguda de la nueva enfermedad. Inmediatamente obtuvo similar resultado en un niño de 8 años y en una niña de 6, ambos febriles, con adenopatías y edemas.

En su clásico trabajo original *Nova tripanozomiasis humana* publicado en las Memorias del Instituto Oswaldo Cruz en 1909⁽³⁾, Chagas describe en portugués y en alemán, en forma por demás amena y con tremendo espíritu científico, su descubrimiento de la nueva especie de tripanosoma en las chinches hematófagas, la enfermedad en el hombre, la morfología y evolución de la nueva especie en los vertebrados inoculados (monos y cobayos), el ciclo parasitario en el intestino del insecto vector, el cultivo del agente en agar sangre y la transmisión de la infección a animales vertebrados por la picadura de vinchucas infectadas, por inyección de flagelados del intestino medio de vinchucas y por inoculación de cultivos del parásito.

Wendel y Brener⁽⁴⁾ anotan que algunos errores fueron cometidos por el autor en lo vinculado al ciclo vital del agente.

En los siguientes años, Chagas describió en detalle los principales trastornos producidos por *T. cruzi* en el sistema de conducción nerviosa del corazón, así como

también el megaesófago (mal do engasco o Swallow disease), comprobado, dicho sea de paso, en momias precolombinas de Chile y Perú; asimismo, presentó en 1911 el primer caso de un caso congénito de Chagas y en 1912 la posibilidad de un ciclo selvático en armadillos⁽⁴⁾.

En resumen, Chagas fue realmente un genio que antes de cumplir 29 años fue capaz de descubrir todo lo antes narrado. Sin embargo, su obra, a pesar de hallazgos clínicos de la enfermedad en Argentina en 1925⁽⁵⁾, fue prácticamente negada por muchos investigadores por casi 20 años, o sea hasta muy cerca de su muerte acaecida en 1934, a los 55 años.

Principales contribuciones científicas posteriores al descubrimiento, internacionales y nacionales, que permitieron el conocimiento de nuevos aspectos de la enfermedad y de su agente, así como el progreso en el control de la misma

a) De carácter internacional

1911. Gaspar Viana, alumno de Chagas y también en el Instituto Manguinhos de Río, describió el ciclo intracelular (divisiones sucesivas de leishmanias o amastigotas) en la necropsia de un niño muerto en la fase aguda.

1913. Guerreiro y Machado introducen la técnica de fijación del complemento (método de Bordet y Gengou) para el diagnóstico serológico de la enfermedad.

1914. Brumpt, el gran parasitólogo francés que visitara Uruguay en la década de 1920, propone el xenodiagnóstico para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas.

1924. Muhlen y colaboradores en Argentina, según publicación ya citada⁽⁶⁾, comprueban dos personas portadoras de *T. cruzi* en Argentina.

1934 y años siguientes. Mazza, también en Argentina⁽⁶⁾, describe casos agudos “reviviendo” de algún modo la enfermedad prácticamente negada hasta entonces. Por este motivo la tripanosomiasis americana es también denominada enfermedad de Chagas-Mazza.

Emplea como método parasitológico la “gota espesa” o “gruesa”, procedimiento propuesto por Ronald Ross en 1903 para el diagnóstico del paludismo y perfeccionado luego por Errecart en Uruguay en 1945 y años siguientes⁽⁷⁾.

1936. Mazza plantea por vez primera la posibilidad de transmisión por vía de la sangre, en artículo sobre transmisión del parásito, a un niño por leche de la madre portadora de la enfermedad⁽⁸⁾, pero los primeros casos de Chagas transfusional fueron recién comunicados por vez primera por Pedreira de Freitas en San Pablo, en 1952⁽⁹⁾.

Década de 1940. El reglamento sanitario argentino plantea antes que ningún otro el rechazo de todo donante de sangre que pudiera sufrir de alguna enfermedad cuyo agen-

te etiológico viva o circule en la sangre, entre ellos *T. cruzi*, *Treponema pallidum*, agentes del paludismo, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, etcétera.

1953. Investigadores brasileños, orientados por el ya mencionado Pedreira de Freitas, proponen la esterilización de la sangre destinada a transfusión con el violeta de genciana⁽¹⁰⁾.

1965 y 1971. Comienzan los ensayos clínicos en la fase aguda y en la crónica con nifurtimox (Bayer) y benznidazole (Roche), respectivamente. Se trata de los dos fármacos hoy comúnmente usados en el tratamiento de la enfermedad, sobre todo en su fase aguda, en las reactivaciones de la infección luego de drogas inmunosupresoras, en la forma digestiva de la fase crónica sin alteraciones cardíacas manifiestas y en trasplantes de órganos⁽¹¹⁾.

1984. Luego de la introducción de nuevas técnicas serológicas en la década de 1970, entre otras, la inmunofluorescencia, la hemaglutinación indirecta, la aglutinación directa y la ELISA, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) decide publicar en 1984 una guía de estandarización de técnicas serológicas para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas⁽¹²⁾. Véase también a este respecto referencia 44.

1991. Los ministros de Salud del Cono Sur (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay) se reúnen en julio de 1991 en Brasilia en el marco de la Iniciativa en Salud de los Países del Cono Sur (INCOSUR) para crear una comisión intergubernamental (CI) encargada de elaborar y ejecutar un plan de acción para la eliminación de *Triatoma infestans*, vector domiciliario en esta subregión y la interrupción de la transmisión de *T. cruzi* por transfusión de sangre. Un estudio del Banco Mundial de esa época mostraba que la carga de enfermedad que producía la enfermedad de Chagas en América Latina y el Caribe, medida por los años de vida perdidos por incapacidad, era sólo superada por la carga de enfermedad que producían las enfermedades respiratorias agudas, las diarreas o el sida⁽¹³⁾.

2002. Se publica la obra *El control de la enfermedad de Chagas en los países del Cono Sur de América. Historia de una iniciativa internacional. 1991/2001*, por parte de la OPS. La misma resume las bases epidemiológicas del control, sus antecedentes, la decisión formal ya comentada de 1991, los procesos de normatización y uniformización de las actividades a ser realizadas, los resultados obtenidos hasta el momento, las perspectivas de futuro y las necesidades de investigación para continuar con el trabajo en el futuro⁽¹⁴⁾.

2007. La OPS publica la monografía 7 titulada: *La enfermedad de Chagas. A la puerta de los 100 años del conocimiento de una endemia americana ancestral*, que como dice Barbosa da Silva en el prólogo de la obra: “Los logros alcanzados son muy relevantes, con la interrup-

ción de la transmisión vectorial en una gran parte de la región, la interrupción de la transmisión transfusional, el establecimiento de sistemas de vigilancia y el aumento del acceso de los portadores de formas crónicas a los servicios de diagnóstico y tratamiento⁽¹⁵⁾. En la misma obra, Salvatella refiere en detalle diversas perspectivas de futuro y tareas a realizar, entre otras, la atención del infectado o enfermo chagásico en forma eficaz y eficiente.

b) A nivel nacional

1923. Gaminara describe por primera vez en el país la infestación natural de *Triatoma rubrovaria* con *T. cruzi*⁽¹⁶⁾. Suponemos que tales hallazgos deben haber influido mucho en las posteriores investigaciones y descubrimiento de la enfermedad en el hombre en nuestro medio⁽¹⁷⁾.

1937. Talice, de Medina y Rial diagnostican el primer caso de enfermedad de Chagas en el país en una niña procedente del departamento de Paysandú⁽¹⁸⁾.

1939. Talice y colaboradores publican el primer caso uruguayo agudo mortal en una niña con puerta de entrada cutánea procedente del departamento de Rivera⁽¹⁹⁾.

1940. Talice, Costa, Rial y Osimani comunican los 100 primeros casos agudos confirmados de la enfermedad de Chagas en Uruguay⁽²⁰⁾.

1945. Errecart, investigador químico-farmacéutico de Trinidad, Flores, propone una modificación práctica a la técnica clásica de la “gota espesa” que es aplicada luego en el Departamento de Parasitología del Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, con excelentes resultados⁽⁷⁾.

1947. Osimani comienza a aplicar en Uruguay la técnica de fijación del complemento de Guerreiro Machado, publicando trabajos sobre los antígenos utilizados, la técnica usada y los resultados obtenidos⁽²¹⁾. Posteriormente, Franca Rodríguez y colaboradores llevarían a cabo nuevos estudios y observaciones sobre el mismo tema⁽²²⁾.

1950. Bajo la orientación de Solón Verissimo se inicia la profilaxis de la enfermedad de Chagas en Uruguay por medio del gamexano⁽²³⁾, continuando así estudios pioneros de investigadores brasileños y argentinos de 1948. Siguiendo lo afirmado por Salvatella⁽²⁴⁾, Verissimo trabajó en el control de vectores en toda América para la OPS, intervino activamente en el primer rociado antitriatomíneo citado⁽²³⁾ y ejecutó los tratamientos focales posteriores desde posiciones de sanidad municipal.

1962. Basados en los resultados de investigaciones previas en micosis profundas realizadas en el Instituto de Higiene, Franca Rodríguez y Mackinnon⁽²⁵⁾ determinan el efecto de la temperatura ambiental sobre la infección experimental por *T. cruzi*.

1968. Gómez Gotuzzo, cirujano artiguense, presenta en el XIX Congreso de Cirugía su experiencia en megacolon del adulto⁽²⁶⁾. Su preocupación por investigar la etio-

patogenia de la patología lo llevó a solicitar estudios serológicos y xenodiagnóstico en los respectivos enfermos.

En el mismo año, Toledo Correa encontró un típico nido de leishmanias (amastigotas) en una pieza operatoria de megacolon de un paciente del Dr. Gómez Gotuzzo, procedente de área endémica chagásica y portador de reacciones serológicas positivas⁽²⁷⁾. Como dice el propio autor en su trabajo “se confirmó así por vez primera en la literatura la existencia del megacolon chagásico hasta ese momento aceptado pero no probado”. Es bueno recordar que Koberle, en 1958⁽²⁸⁾, había ya confirmado por similar hallazgo histopatológico la existencia del megaesófago chagásico.

1969. López Fernández, Franca Rodríguez y colaboradores publican los primeros estudios en Uruguay de tratamiento de la enfermedad de Chagas con un derivado nitrofurilidínico (Bayer 2502)⁽²⁹⁾.

1972. Por resolución N° 342 del Ministerio de Salud Pública (MSP), se constituye la Organización de Lucha contra la Enfermedad de Chagas en la División Higiene del MSP que funcionó eficazmente durante 1972 en el departamento de Artigas, pero que luego lo hace en forma ineficiente por diversas razones retomándose recién las acciones a comienzos de la década de 1980⁽²⁴⁾.

1978. Franca Rodríguez y colaboradores hallan en una pequeña muestra poblacional de Montevideo, zona considerada libre de endemia chagásica, 1,66% de donantes con serología positiva para dicha enfermedad⁽³⁰⁾.

1979-1980. Dependiente de la División Epidemiología (director Dr. Leonel Pérez Moreira) del MSP, se crea a instancias de dicha División y con la dirección de los Dres. Raúl Somma Moreira (director) e Ismael A. Conti Díaz (subdirector) el Departamento de Laboratorios de Salud Pública, ubicado en la planta alta del edificio de 8 de Octubre 2720 casi Garibaldi. Allí funcionaba hasta entonces el antiguo laboratorio de diagnóstico de la sífilis.

Cumpliendo con los objetivos trazados expuestos en documento ad hoc en los próximos años, el Departamento logró, entre otras cosas, la implementación y funcionamiento de un Sistema Nacional de Laboratorio de Salud.

En el área que nos ocupa y a través de la Unidad de Parasitología del Departamento integrado, entre otros, por parasitólogos pertenecientes también al Departamento y Cátedra de Parasitología de la Facultad de Medicina (Dres. L. Calegari, E. Civila, S. Casserone, entre otros), se logra prontamente la descentralización del diagnóstico y manejo de la enfermedad de Chagas, detalles de cuyo programa fueran oportunamente presentados en 1984⁽³¹⁾. Varias publicaciones de carácter docente del Departamento, entre otras *Técnicas de laboratorio*, editada por los Dres. Somma Moreira y Conti Díaz en 1979, *Normas para diagnóstico, tratamiento y control terapéutico de la enfermedad de Chagas* y *Técnicas de laboratorio para el diag-*

nóstico de la enfermedad de Chagas, las dos últimas editadas en su primera edición en 1983, múltiples visitas periódicas a los laboratorios de la red, cursos de capacitación y perfeccionamiento para el personal de salud, implementación de la infraestructura necesaria para la realización de las técnicas serológicas, etcétera, resultaron fundamentales para alcanzar el objetivo propuesto.

1982. Arago, Franca Rodríguez y colaboradores comunican sus resultados sobre infección chagásica en donantes de sangre en Uruguay⁽³²⁾. En la publicación detallada, efectuada en 1986⁽³³⁾, Arago refiere el estudio de 39.691 donantes de los cuales 410 mostraron serología positiva para Chagas (prevalencia de 1,03%). El xenodiagnóstico resultó positivo en 33% de 135 de tales donantes reactivos.

1983. La Organización de Lucha contra la Enfermedad de Chagas pasa a llamarse Programa Nacional de Control de la Enfermedad de Chagas, y dirigida ahora por el Dr. Roberto Salvatella, organiza todo el plan de acción de control de la transmisión vectorial mediante el uso de organofosforados, primero, y piretroides después, con un esquema de trabajo dividido en dos fases básicas: ataque y vigilancia. Entre 1983 y 1998 se dio cobertura mediante rociados a 230.316 viviendas ubicadas en 12 departamentos endémicos. Por detalles del trabajo y resultados obtenidos en la caída del número de viviendas infestadas por *T. infestans* y el descenso del índice de infestación domiciliar por este vector, consultar la cita bibliográfica 24.

1984. Sarasúa y colaboradores⁽³⁴⁾ presentan un estudio de 1.412 gestantes y el primer caso de enfermedad congénita en un recién nacido con hallazgo directo de *T. cruzi*. Un estudio ampliado con un completo análisis del Chagas congénito y de la placenta chagásica fue publicado en 1986⁽³⁵⁾.

1985. A instancias de las autoridades del Departamento de Laboratorios de Salud Pública, el Poder Ejecutivo a través del MSP decreta la obligatoriedad del tamizaje serológico a nivel de bancos de sangre de todo el país. Decreto N° 193/85. Montevideo, Uruguay, 1985⁽³⁶⁾.

1985-1986. Con el apoyo del Programa Especial de Adiestramiento e Investigación en Enfermedades Tropicales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (TDR) PNUD/OMS/ Banco Mundial y OPS, teniendo como investigador principal al Dr. Roberto Salvatella, perteneciente a la Organización de Lucha contra la Enfermedad de Chagas, se desarrolla en el Departamento de Laboratorios de Salud Pública, División Epidemiología del MSP (directores Somma Moreira y Conti Díaz) a través de su Unidad de Parasitología, la primera encuesta de prevalencia serológica de la enfermedad de Chagas en Uruguay.

En un informe preliminar publicado en 1986⁽³⁷⁾, del proyecto total de la encuesta, se anticipan los resultados de dos de ellos: Rivera y Flores con cifras de 1% para el

segundo y 7% para el primero de los nombrados.

El informe final de la encuesta fue publicado en 1989⁽³⁸⁾, relevándose 3.840 adultos y 2.084 escolares de 12 años de los 13 departamentos endémicos, seis de ellos ubicados al norte del río Negro. Los resultados mostraron una prevalencia general de 3,4%, lo que permitió estimar unos 40.000 individuos afectados en etapa crónica. Además determinó una línea de base de prevalencia que sirvió de referencia para comparar las encuestas posteriores de seguimiento.

1988. A las ocho especies de triatomíneos conocidas en Uruguay hasta ese momento, Salvatella describe dos nuevas especies para Uruguay: *T. delponteí*⁽³⁹⁾ y *Panstrongylus gunteri*⁽⁴⁰⁾.

Se inician en el país los estudios de citogenética de los vectores de la enfermedad de Chagas en Uruguay⁽⁴¹⁾. Esta publicación es seguida de otras numerosas y valiosas comunicaciones científicas⁽⁴⁵⁾.

1994. Con los mismos apoyos internacionales de la primera encuesta de prevalencia serológica de base de 1985⁽³⁸⁾, se lleva a cabo, por parte del Programa de Chagas, la primera evaluación serológica en 3.480 alumnos de 6 años y 1.242 de 12 años, de la lucha realizada con insecticidas de acción residual. Los resultados mostraron esencialmente la no existencia de indicios de transmisión activa de *T. cruzi* al hombre (por detalles véase la publicación del estudio en 1999)⁽⁴²⁾.

1994. La OPS edita, luego de reuniones de discusión realizadas en Montevideo, el *Manual de Procedimientos de Control de Calidad para los Laboratorios de Serología de los Bancos de Sangre*, teniendo como autores a los Dres. Estela Cura y Silvano Wendel, varios especialistas colaboradores de Argentina, Brasil, Chile y Uruguay (Dr. Conti Díaz) y como coordinadores los Dres. Pinheiro, Weissenbacher y Escutia de la OPS⁽⁴³⁾.

1995. El MSP decreta la obligatoriedad del tamizaje chagásico en gestantes en los departamentos endémicos y en la maternidad pública en virtud de altas y variables prevalencias serológicas encontradas en varias encuestas realizadas en el país⁽⁴⁴⁾.

1998. Franca Rodríguez publica la bibliografía de la enfermedad de Chagas en Uruguay⁽⁴⁵⁾.

Luego de varias evaluaciones internacionales del Programa Nacional de Control de la Enfermedad de Chagas en Uruguay, llevadas a cabo por paneles de expertos, la OMS y la OPS⁽⁴⁶⁾ afirman la interrupción de la transmisión vectorial de la afección en Uruguay.

Los objetivos proyectados hacia el futuro, entre otros la eliminación total de *Triatoma infestans* en el país, aparecen citados en detalle en publicación ya citada⁽¹⁴⁾.

2009. La OPS-OMS publican en el año del centenario del descubrimiento un libro referido esencialmente a los principales aportes uruguayos al progreso en el conoci-

miento y manejo de la enfermedad y cuya lectura recomendamos fervientemente a todos⁽⁴⁷⁾.

La obra contiene numerosas comunicaciones de diferente naturaleza. Entre otras destacamos:

- La del Dr. Roberto Salvatella sobre la situación epidemiológica actual y los progresos alcanzados en el control de la enfermedad en toda el área endémica americana.
- La labor realizada en la materia a través del tiempo por el Departamento de Parasitología de la Facultad de Medicina resaltando en el trabajo, con mucha justicia, en el caso del control de la afección, la estrecha colaboración y cooperación establecidas con el MSP, en particular con el Programa Nacional de Chagas y con el Departamento de Laboratorio de Salud Pública dependiente de la División Epidemiología.

Tal colaboración facilitó, entre otras cosas, según los autores del trabajo (Dres. Y. Basmadján y Luis Calegari, este último profesor director del Departamento de Parasitología desde 1997), el estudio de 41.599 ejemplares de triatomíneos hasta el año 2009, el estudio en profundidad de la ecología de *Triatoma rubrovaria* y la determinación de la efectividad del control antivectorial por una captura cada vez más escasa del insecto y la no detección de casos agudos de la afección.

- El control serológico entre 1982 y 1990 de 4.252 pacientes grávidas en el departamento de Artigas por parte del equipo de trabajo presidido por el Dr. Sarasúa, continuando así estudios previos^(34,35). De 240 madres positivas, diez hijos dieron resultado parasitológico positivo (4,17% de transmisión vertical madre-hijo).
- La investigación y desarrollo de agentes anti *T. cruzi* e identificación de potenciales fármacos antichagásicos por parte de grupos de trabajo de las facultades de Ciencias y Química.
- El desarrollo reciente de nuevos complejos metálicos bioactivos con actividad contra *T. cruzi* en la Cátedra de Química Inorgánica de la Facultad de Química.
- La caracterización molecular de la respuesta al estrés físico-químico en *T. cruzi* como estrategia de detección de factores de virulencia y blancos de acción de fármacos. Son estudios también recientes colaborativos de grupos de investigación del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, de la Facultad de Ciencias y de la Unidad de Biología Molecular del Instituto Pasteur de Montevideo.
- El análisis de oxidantes y antioxidantes en las interacciones de *T. cruzi* con células del hospedero y su rol en el control de la infección y virulencia. Se trata de estudios iniciados en los años 90 por el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina bajo la dirección del Prof. Rafael Radi.
- Estudios de caracterización molecular de potenciales

blancos terapéuticos ligados al metabolismo redox de los tripanosomas, realizados por un joven grupo de investigadores del Instituto Pasteur de Montevideo.

- Investigaciones sobre el mecanismo de acción del nifurtimox llevados a cabo en el Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias.
- Investigaciones dirigidas en particular a la comprensión de la biología de *T. cruzi* a través del estudio de las interacciones moleculares de los ácidos nucleicos, realizadas en la Facultad de Ciencias.
- Identificación y análisis de vías regulatorias mediadas por pequeños ARNs en *T. cruzi*. Estudios presentados por integrantes de la Unidad de Genómica Funcional del Instituto Pasteur de Montevideo.
- Puesta al día de las investigaciones genéticas de triatomíneos presentada por Francisco Panzera y colaboradores de la Sección Genética Evolutiva de la Facultad de Ciencias. Tales investigaciones, recordamos, fueron iniciadas hace más de 20 años (ver citas 41 y 45).

Summary

The 100th anniversary of the bright discovery by Brazilian Carlos Chagas was celebrated in 2009. The disease is named after him and it included the first finding and description of the hemoflagellate protozoan *Trypanosoma cruzi*, its transmission mechanism by insects of the order Hemiptera, family Refuviidae and subfamily Triatominae (triatomines) usually called “vinchuca” among us, the first acute clinical cases, as well as some of its main complication in the chronic stage. The importance of the disease, also known as American Trypanosomiasis is evidenced by the fact it affects between 16 and 18 million people according to estimations calculates in 1991.

Therefore, it seemed to be worth remembering that remarkable finding, as well as carrying out a chronological analysis of some milestones in the evolution of knowledge on the disease, at the national and international level.

Particularly, the study aims to conduct a chronological review of the different national scientific contributions, breaching an evident gap that will undoubtedly be useful for future generations interested in the topic.

Upon referring to the corresponding national and international references, it is evident that a lot has been done in etiopathogenic, vectorial, clinical and diagnostic aspects, as well as in terms of triatomineus genetics, molecular biology, immunology, etc. However, efforts by the PAHO in connection with parasitosis control are specially worth standing out, the same as achievements until today, in spite of what still needs to be improved. In our country we managed to interrupt vectorial transmission in 1998, thanks to the substantial work carried out by the

Chagas Disease Program from the Ministry of Public Health and carried out with the valuable collaboration of the Parasitology Department of the School of Medicine, the city councils of the territories where the disease is endemic, the National Association of Public Education, the Ministry of the Interior and the Ministry of Defense.

Résumé

En 2009, on a fêté le centenaire de la géniale découverte du Brésilien Carlos Chagas de la maladie qui porte son nom et qui inclut d'abord la découverte et la description du protozoaire flagellé causal *Trypanosoma cruzi*, son mécanisme de transmission à travers des punaises hématophages (*Triatoma*) telle la vinchuca, puis les premiers cas cliniques aigus et quelques-uns de ses troubles à la phase chronique.

L'importance de la maladie, appelée aussi trypanosomiase américaine, se fait évidente, entre autres, par le fait d'atteindre environ 16 et 18 millions de personnes selon des estimations de 1991.

Cela justifie faire un rappel de cette remarquable découverte, ainsi qu'une analyse chronologique internationale et nationale des principaux moments à l'évolution de la connaissance et du contrôle de la maladie.

Ce travail prétend en particulier une révision dans le temps systématique de plusieurs contributions scientifiques nationales concernant la maladie, afin de remplir un vide évident jusqu'à nos jours et qui pourra servir aux prochaines générations de studios de ce sujet.

Il est évident qu'on a beaucoup avancé au domaine étiopathogénique, vectoriel, clinique, diagnostique de génétique de triatoma, biologie moléculaire, immunologie, etc. Cependant, il faut souligner les efforts faits par l'Organisation Mondiale de la Santé-Organisation Panaméricaine de la Santé pour le contrôle de la parasitose, ainsi que les progrès faits, quoiqu'il reste encore pas mal de choses à faire. Dans notre pays, on réussit à interrompre la transmission vectorielle en 1998, grâce à un travail dirigé par le Programme de Lutte contre la Maladie de Chagas du Ministère de la Santé Publique (MSP) et mené à bout avec la collaboration du Département des Laboratoires du MSP, le Département de Parasitologie de la Faculté de Médecine, les mairies des départements de la zone endémique, l'Association Nationale de l'Enseignement Public (ANEP) et le ministère de la Défense.

Resumo

Em 2009 celebrou-se o centenário da descoberta genial do médico brasileiro Carlos Chagas da doença que leva seu nome e que incluiu primeiro a descrição do agente etiológico o protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, o meca-

nismo de transmissão através dos Hemípteros hematófagos (Triatomíneos), conhecidos no Uruguai como "vinchucas", e depois os primeiros casos clínicos agudos e algumas das principais complicações da fase crônica.

A importância desta doença é óbvia quando se observa o número de pessoas afetadas: entre 16 e 18 milhões de pessoas segundo estimativas realizadas em 1991.

Por essa razão parece justificado retomar os detalhes dessa descoberta bem como realizar uma análise cronológica dos principais fatos da evolução do conhecimento e do controle desta patologia tanto no Uruguai como em outros países.

Este trabalho, em particular, pretende realizar uma revisão ordenada das diferentes contribuições nacionais relacionadas com a doença, preenchendo um vazio evidente neste momento e que sem dúvida poderá ser útil para as futuras gerações de especialistas.

A pesquisa bibliográfica internacional e nacional mostrou o grande desenvolvimento alcançado nos aspectos etiológicos, vectoriais, clínicos, diagnósticos, relativos à genética dos triatomíneos, biologia molecular, imunologia, etc. No entanto é importante destacar os esforços realizados pela Organização Pan Americana da Saúde - Organização Mundial da Saúde no controle desta parasitose, como também os resultados alcançados e também o que, apesar de tudo, ainda é necessário melhorar.

No Uruguai a transmissão vectorial foi interrompida em 1998 graças ao trabalho coordenado pelo Programa de Luta contra a Doença de Chagas do Ministério de Saúde Pública (MSP), e realizado com a colaboração do Departamento de Laboratórios do MSP, do Departamento de Parasitologia da Faculdade de Medicina, dos governos departamentais das áreas endêmicas, da Administração Nacional de Educação Pública (ANEP) e dos ministérios do Interior e da Defesa.

Bibliografía

1. **Díaz JCP.** Epidemiology of Chagas disease. In: Wendel S, Brener Z, Camargo ME, Rassi A. eds. Chagas disease (American trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine. Sao Paulo: ISBT Brazil, 1992: 49-80.
2. **Osimani JJ.** Parasitología Médica. Tomo I. Montevideo: Librería Médica, 1982: 95.
3. **Chagas C.** Nova trypanozomiasis humana. Estudos sobre a morfologia e ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n.g., n.s.p., agente etiológico de nova entidade mórbida no homem. Mem Inst Oswaldo Cruz 1909; 1: 159-218.
4. **Wendel S, Brener Z.** Historical aspects. In: Wendel S, Brener Z, Camargo ME, Rassi A, eds. Chagas disease (American trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine. Sao Paulo: ISBT Brazil, 1992: 5-12.
5. **Muhlen P, Dios RL, Petrocchi J, Zuccarini JA.** Estudios sobre paludismo y hematología en el norte argentino (trypanosomiasis humana). Rev Inst Bact Depto Nac Hig 1925; 4: 290.

6. **Mazza S.** Casos agudos benignos de enfermedad de Chagas comprobados en la provincia de Jujuy. *MEPRA* 1934; 17: 3-11.
7. **Errecart LM.** La investigación de *Trypanosoma (Schizotrypanum)* por el método de la "gota espesa". Una nueva técnica. *An Fac Med Montevideo* 1945; 30(5-8): 527-40.
8. **Mazza S, Montana A, Benítez C, Juzin E.** Transmisión de *Schizotrypanum cruzi* al niño por leche de la madre con enfermedad de Chagas. *MEPRA* 1936; 28: 41-6.
9. **Freitas JLP, Amato Neto V, Sontag R, Biancalana A, Nussenzweig V, Barreto JG.** Primeiras verificacoes de transmissao accidental da molestia de Chagas por transfusao de sangue. *Rev Paul Med* 1952; 40: 36-40.
10. **Nussenzweig V, Sontag R, Biancalana A, Freitas JLP, Amato Neto V.** Acao de corantes tri-fenil metanicos sobre o *Tripanosoma cruzi* in Vitro. Emprego da Violeta de Genciana na profilaxis da transmissao da molestia de Chagas por transfusao de sangue. *O Hospital* 1953; 44: 731-44.
11. **Rassi A, Luquetti AO.** Therapy of Chagas disease. In: Wendel S, Brener Z, Camargo ME, Rassi A. Chagas disease (American trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine. Sao Paulo: ISBT Brazil 1992: 237-47.
12. **Guimaraes MCS.** Chagas disease serology: specifications and evaluation methods for immunological reagents. Washington, DC: PAHO, PNSP, 1984.
13. **Oficina Sanitaria Panamericana.** I Reunión de la Comisión Intergubernamental del Cono Sur para la eliminación de *T. infestans* y la interrupción de la transmisión de la Tripanosomiasis Americana transfusional. Buenos Aires: OPS/HCP/HCT/PNSP, 1992.
14. **Organización Panamericana de la Salud.** El control de la enfermedad de Chagas en los países del Cono Sur de América. Historia de una iniciativa internacional 1991/2001. Silveira AC ed. Uberaba, Brasil: Facultad de Medicina del Triángulo Mineiro, 2002.
15. **Organización Panamericana de la Salud.** La enfermedad de Chagas. A la puerta de los 100 años del conocimiento de una endemia americana ancestral. Buenos Aires: Fundación Mundo Sano, 2007.
16. **Gaminara A.** Infección natural de *Triatoma rubrovaria* por *Schizotrypanum cruzi* en el Uruguay. *Bol Cons Nac Hig Montevideo* 1923; 18: 571-5.
17. **Conti Díaz IA.** Historia de la Parasitología Uruguaya. Presentado en reunión de la Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina. Publicación en prensa.
18. **Talice RV, de Medina F, Rial B.** Primer caso de enfermedad de Chagas en el Uruguay. *An Fac Med Montevideo* 1937; 22(3-4): 235-53.
19. **Talice RV, Miranda N, Costa R.** Primer caso en el país de forma aguda mortal de enfermedad de Chagas (41° caso uruguayo) observado en el departamento de Rivera (Minas de Corrales). *An Fac Med Montevideo* 1939; 24(1-3): 69-78.
20. **Talice RV, Costa R, Rial B, Osimani JJ.** Los 100 primeros casos agudos confirmados de enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) en el Uruguay. Montevideo, Ed. A. Monteverde, 1940, 349 páginas.
21. **Osimani JJ.** Resultados obtenidos con el uso de la fijación del complemento en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Arch Urug Med Cirug y Espec* 1947; 31(3): 125-56.
22. **Franca Rodríguez ME, Zanetta E, Pignataro F.** Estudios sobre la reacción de fijación del complemento para la investigación de la enfermedad de Chagas. *Rev Urug Patol Clin* 1968; 6(1-2): 60-6.
23. **Osimani JJ, Verissimo S, Bayce Carbonell P.** La profilaxis de la enfermedad de Chagas en el Uruguay por medio del gamexano. Experiencias realizadas – plan de lucha contra *Triatoma infestans*. *Bol Oficina Sanit Panam* 1950; 29(11): 1125-34.
24. **Salvatella R.** El control de la enfermedad de Chagas en Uruguay. In: El control de la enfermedad de Chagas en los países del Cono Sur de América. Uberaba, Brasil: OPS, 2002: 302-16.
25. **Franca Rodríguez ME, Mackinnon JE.** Efecto de la temperatura ambiental sobre la infección por *Trypanosoma cruzi*. *An Fac Med Montevideo* 1962; 47(5-6): 310-3.
26. **Gómez Gotuzo F.** Megacolon del adulto. Congreso Uruguayo de Cirugía, 19. Montevideo 1968: 7-62.
27. **Toledo Correa N.** Anatomía patológica del megacolon del adulto. *Rev Med Urug* 1986; 2(2): 179-85.
28. **Koberle F.** Megaesophagus. *Gastroenterology* 1958; 34: 460-6.
29. **López Fernández JR, Franca Rodríguez ME, Pignataro F, Zanetta E.** Primeros estudios en el Uruguay sobre tratamiento de la enfermedad de Chagas con un derivado nitrofurilidínico (Bayer 2502). *Rev Urug Pat Clin* 1969; 7(1-2): 66-73.
30. **Franca Rodríguez ME, Lindner MC, Mancebo MR, Tambucho J, Pérez Moreira L.** Prevalencia de la enfermedad de Chagas en diferentes poblaciones del Uruguay. Congreso Nacional de Medicina Interna del Uruguay, 9. Montevideo 1978: 283-6.
31. **Somma Moreira RE, Conti Díaz IA, Civila E, Calegari L, Casserone S, Pérez G, et al.** Programa de descentralización para el manejo de la enfermedad de Chagas en Uruguay. Libro de resúmenes. Congreso Argentino de Protozoología y Reunión sobre enfermedad de Chagas. Córdoba 1984: 9.
32. **Arago A, Franca Rodríguez ME, Chiara R, Mancebo R, Dorfman E, Rodríguez A.** Determinación de infección chagásica en donantes de bancos de sangre en Uruguay. Congreso Latinoamericano de Hemoterapia e Inmunohematología, 2. Argentina, 1982.
33. **Arago A.** Transmisión de la enfermedad de Chagas por transfusión. *Rev Med Urug* 1986; 2(2): 193-19.
34. **Sarasúa M, Sánchez M, Calegari AM, Andrade E.** Enfermedad de Chagas. Estudio sobre 1.412 gestantes. Primer caso de enfermedad congénita en un recién nacido con hallazgo directo de *T. cruzi*. Libro de resúmenes. Jornadas Uruguayas de Patología Clínica, 1: 5.
35. **Sarasúa M, Sánchez M, Calegari AM, Andrade E.** Chagas congénito. Placenta chagásica. *Rev Med Urug* 1986; 2(2): 101-6.
36. **Ministerio de Salud Pública.** Decreto del Poder Ejecutivo N° 193/85. Montevideo, Uruguay, 1985.
37. **Salvatella R, Calegari L, Casserone S, Civila E, Carvajal S, Pérez G, et al.** Encuesta de seroprevalencia serológica de la enfermedad de Chagas en Uruguay (nota previa). *Rev Med Urug* 1986; 2(2): 119-25.
38. **Salvatella R, Calegari L, Casserone S, Civila E, Carvajal S, Pérez G, et al.** Seroprevalencia de anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi* en 13 departamentos del Uruguay. *Bol Oficina Sanit Panam* 1989; 107(2): 108-17.
39. **Salvatella R.** *Triatoma delpontei* (Romaña y Abalos, 1947) (Hemiptera Reduviidae). Nueva especie de triatomíneo para Uruguay. *Rev Urug Pat Clin* 1988; 22: 58.
40. **Salvatella R.** *Panstrongylus gunteri* (Berg 1979), nueva especie de triatomíneo para Uruguay. *Rev Urug Pat Clin* 1988; 59.
41. **Panzer F, Pereira J, Pereira A, Álvarez F, Dutour R, Pérez R, et al.** Genetic polymorphism in triatomine species from Uruguay. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1988; 83: 191.
42. **Salvatella R, Rosa, R, González, et al.** Seroprevalencia de la infección por *Trypanosoma cruzi* en escolares de 6 y 12 años de edad en tres departamentos endémicos de Uruguay. *Bol Chil Parasitol* 1999; 54: 51-6.

43. **Cura E, Wendel S.** Manual de procedimientos de control de calidad para los laboratorios de serología de los Bancos de Sangre. OPS/HPC/HCT, 1994.
44. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública.** Resolución Ministerial N° 504. Montevideo: MSP, 1995.
45. **Franca Rodríguez ME.** La enfermedad de Chagas en Uruguay. Bibliografía. Montevideo: Duplicolor, 1998.
46. **Organización Panamericana de la Salud.** Interrupción de la transmisión de la enfermedad de Chagas en Uruguay. Bol Epidemiol OPS, 1998; 19(1): 10-2.
47. **Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud.** A 100 años del descubrimiento de la enfermedad de Chagas: contribuciones desde Uruguay. Montevideo: Gómez y Tricotti, 2009.