

TOPICOS DE ACTUALIDAD I

**Carlos Chagas, a los 100 años del descubrimiento del
Trypanosoma cruzi y del Mal de Chagas**

El Dr. Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas (Carlos Chagas-1879-1934), trabajando como médico e investigador para el control de la malaria en el norte del estado de Minas Gerais en Brasil, bajo la tutela del Dr. Oswaldo Cruz, descubrió en una localidad rural (Lassance) en el intestino de chipos capturados en casas de los pobladores un nuevo parásito al cual denominó *Trypanosoma cruzi*, y posteriormente, el 23 de Abril de 1909, lo determinó en la sangre de una niña enferma de 2 años, residente en dicha localidad con síntomas agudos, denominándose luego a ésta dolencia "Mal de Chagas". En complemento a estos hallazgos, logra también verificar la infección por *T. cruzi* en gato, cachicamo y mono indicando la existencia de ciclos doméstico y silvestre de la parasitosis. En 2009, luego de un siglo, ésta enfermedad continua siendo un problema de salud publica, más para los "pobres de los más pobres" de América Latina.

Como recordatorio de estos hallazgos científicos iniciales, de la relevancia actual del tema y en homenaje a Carlos Chagas por el descubrimiento de ésta enfermedad endémica y de aspectos de su epidemiología, diseminada en amplias regiones pobres de países americanos entre los cuales se incluye Venezuela (http://www.who.int/topics/chagas_disease/es/; **Salus**, Vol. 11-Supl. N°1, 2007)), hemos invitado a algunos investigadores nacionales de varias instituciones y profesiones quienes se han dedicado por años al estudio de diferentes tópicos de la denominada Tripanosomiasis Americana, Mal de Chagas o enfermedad de Chagas, quienes resumidamente nos han aportado su testimonio de vida al respecto.

Comité Editor de la revista **Salus**

¿Por qué trabajo con la Tripanosomiasis Americana?

Simplemente, porque en 1975 el Dr. José Witremundo Torrealba me influenció, aprendí con él "que sí se quiere controlar la enfermedad de Chagas en Venezuela solo se debían mejorar las condiciones de vida del poblador rural". Sin embargo, en la Venezuela del 2009 la OMS clasifica esta patología entre las enfermedades olvidadas y re-emergente en las Américas, lo que es paradójico ya que se dispone de más y mejores herramientas para su diagnóstico. La significación, al cumplirse los 100 años de su descubrimiento, se debe entre otras razones a que es una oportunidad para rendir homenaje al Dr. Carlos Chagas lo que sirve de estímulo para las nuevas generaciones de científicos. Los aspectos estudiados por mí, están orientados a entender la influencia del microambiente sobre los cambios que sufre el *Trypanosoma cruzi* durante su ciclo vital (morfogénesis) y los mecanismos íntimos (a nivel molecular) que ocurren durante su transformación. En esta orientación fueron determinantes los Drs. María y Leonidas Deane (Parasitólogos Brasileños) traídos a Venezuela en 1976 por el Dr. Torrealba. Como tenía una formación

básica en Biología Molecular adquirida bajo la tutoría del Dr. Pedro Romero en la Universidad Central de Venezuela pude desarrollar un modelo de diferenciación del parásito *in vitro* y en condiciones químicamente definidas. Este modelo lo llevé al Instituto Oswaldo Cruz (Río de Janeiro) donde realice mis estudios de Doctorado en Genética Molecular bajo la Tutoría de los Drs. Carlos Morel y Samuel Goldenberg. Ese modelo ha permitido el desarrollo de un grupo de trabajo en Curitiba (Paraná), creando recientemente por el Dr. Goldenberg, el Instituto Carlos Chagas (Fiocruz-Paraná). La mística y disciplina de nuestro equipo de trabajo aún continúa siendo útil en el País, no solo por la formación de recurso humano a nivel de pre y postgrado, sino por las cooperaciones con diferentes instituciones Nacionales e Internacionales.

Víctor T. Contreras

Instituto de Biología Molecular de Parásitos
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Carabobo

De la biofísica a nuevos tratamientos para la Tripanosomiasis Americana: la visión de Witremundo Torrealba

Luego de haber obtenido una Licenciatura en Biología (Mención Biología Celular) de la Universidad Central de Venezuela (UCV) en 1970, realicé estudios de Post-Grado en el Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT) donde obtuve el título de Ph.D, en Química en 1975. Ese mismo año regrese a Venezuela donde me incorporé con un grupo de jóvenes y entusiastas colegas, entre ellos Eleazar Cohen, Jorge Argibay, Facehuli Dagger, Angel Hernández y Karl Dawidowickz, al Departamento de Biología Celular de la Escuela de Biología, Facultad de Ciencias de la UCV, donde aspirábamos a desarrollar investigación de punta que apoyara la misión docente de la institución y contribuyera al avance del conocimiento fundamental en nuestra área – con la preocupación, aun no muy definida, de que tales avances también pudieran ser orientados a problemas específicos del desarrollo socio-económico de nuestro país. Tal vocación fue ampliamente estimulada y enfocada por la influencia de varios personajes de importante trayectoria en el área de medicina y biología en el país, entre ellos Arnoldo Gabaldón, José Vicente Scorza y José Witremundo Torrealba, quienes insistieron en la importancia estratégica de posibles estudios básicos en el área de parasitosis tropicales y sus agentes etiológicos. En mi caso particular, la influencia de la magnética personalidad de Witremundo, expresión de su profunda integridad personal y profesional y de su convicción del papel transformador que deben jugar los centros académicos en toda sociedad libre, fue determinante: para finales de esa misma década las líneas principales de investigación en mi laboratorio estaban centradas en la enzimología y regulación del metabolismo energético y la estructura, función y biosíntesis de esteroides de membranas, usando en ambos casos parásitos como sistemas biológicos modelo. Tales líneas de trabajo se desarrollaron con importantes logros científicos y de formación de recursos humanos a lo largo de más de 30 años en la UCV y posteriormente en el Laboratorio de Química Biológica del IVIC, con numerosas contribuciones de otros grupos del país y del exterior. Uno de los logros más importantes de ese esfuerzo ha sido la identificación, caracterización y desarrollo preclínico de inhibidores de la biosíntesis del ergosterol como nuevos agentes anti-*T. cruzi*. El posaconazol, uno de tales compuestos, está entrando este año en pruebas clínicas para el tratamiento específico de Mal de Chagas crónico,

siendo esta la primera droga racionalmente desarrollada para esta dolencia. Es una esperanza que se abre para las millones de personas que sufren en silencio de una dolencia considerada por muchos incurable y es, indiscutiblemente, un logro de la visión que Witremundo dejó entre nosotros.

Julio A. Urbina

Investigador Emérito
Instituto Venezolano de
Investigaciones Científicas (IVIC)
Caracas, Venezuela

Tránsito por la realidad en el país del realismo mágico

Estudie medicina por considerarla una profesión de servicio y hacia el final de mis estudios había decidido que parte de ella sería la investigación clínica. En la escogencia de qué investigar tuvo gran influencia el Dr. Pifano al que dediqué mi primer trabajo de ascenso. Para estudiar la enfermedad de Chagas decidí hacer mi entrenamiento en investigación clínica cardiológica. Al estar por concluir mi formación en la Universidad de Cincinnati comencé a revisar la literatura con el fin de identificar un área de investigación a la cuál dedicarme. Para mi sorpresa, aún cuando había múltiples trabajos, no se comprendía la génesis del daño cardíaco en esta enfermedad. Lo anterior me hizo evidente que debía centrar mis estudios en comprender la etiopatogenia de la cardiomiopatía Chagásica. Mi entrenamiento, aún cuando me dio las herramientas para establecer una consulta especializada en el Servicio de Cardiología del Hospital J.M. Vargas de Caracas, tenía serias deficiencias ya que no contemplaba formación en inmunología. Esta la adquirí en forma autodidacta y en ella tuvo gran influencia la Dra. Marian Ulrich. A lo largo de más de 30 años estudiando la enfermedad de Chagas hemos desarrollado una hipótesis en relación a la etiopatogenia de esta enfermedad que estamos evaluando en un estudio prospectivo para identificar factores de riesgo para el desarrollo de la cardiomiopatía Chagásica. Quisiera terminar este breve recuento indicando que lo más importante que he aprendido es que sólo con una aproximación transdisciplinaria, que tenga como elemento central la población afectada, será posible darle solución a este tipo de enfermedades que con razón se definen como descuidadas.

Walter Mosca

Laboratorio de Fisiopatología.
Instituto de Biomedicina
Facultad de Medicina
Universidad Central de Venezuela

¿Por qué Parasitología?. Por qué, *Trypanosoma cruzi*-Enfermedad de Chagas?

En los estudios de Primaria y Bachillerato me incliné hacia las asignaturas biológicas. Recuerdo que en las afueras de mi querida Maracaibo capturábamos lagartos ("machorros" en maracucho). Desarrollé una colección que, conservada en alcohol, me permitía observarles sus vísceras. En Bachillerato, afortunadamente, conté como profesores a estudiantes avanzados de Medicina quienes conociendo mi preferencia por el estudio de "los parásitos" me recomendaron estudiar Medicina. A mitad de año decidí, por el contenido de las asignaturas, mostrarle mi inconformidad al Profesor

Romero? responsable de Histología, quien me entregó cuatro cartas de presentación para “pioneros de la Facultad de Ciencias recién fundada”, según me informó. Ese hecho marcó mi futuro como profesional: uno de los profesores, José Vicente Scorza, luego de extensa conversación, me entregó una separata de un ciliado con el compromiso de entregarle un resumen de la misma; en consecuencia, me inscribí en la Escuela de Biología donde fue el co-tutor, conjuntamente con la Profesora Melitta de McLure, de mi Tesis de Licenciatura de la cual se publicó un papel en el J. Protozool. sobre ciliados comensales de erizos de mar. Por intermedio del Maestro Scorza conocí al Profesor W. Torrealba quien facilitó mis estudios en Brasil (Dr. Amaral) obteniendo el Diploma en Parasitología. A mi regreso fui coresponsable con la Profesora Cecilia de Scorza de la asignatura Parasitología General; con ello obtuve una inolvidable experiencia del Maestro J. F. Torrealba en su casa; posteriormente me doctoré en la Univ. of Georgia (Dr. Hanson). Por los conocimientos adquiridos y el trato con estos y otros profesionales decidí investigar a *T. cruzi* hasta la fecha con lo cual he venido contribuyendo desde 1972 en el conocimiento de la intrincada biología de este flagelado, causante de una de las dolencias más importantes del Neotrópico y que es la consecuencia, como sabemos, de injusticias sociales, económicas y políticas especialmente de las clases más desprotegidas. Los trabajos publicados son el resultado mancomunado de nuestro laboratorio con los investigadores I. McLure, L. Herrera, A. Morocoima, C. M. Aguilar y H. Carrasco a los cuales me honro en darles el reconocimiento que merecen por su permanente labor en una profesión muchas veces marginada.

Servio Urdaneta-Morales

Laboratorio de Biología de *Trypanosoma* de Mamíferos,
Instituto de Zoología Tropical, Facultad de Ciencias,
Universidad Central de Venezuela.

El dogma en la investigación científica

Inicié estudios con *Rhodnius prolixus* en 1992, realizando ensayos de campo para medir la residualidad de insecticidas, como una actividad periódica del Laboratorio de Evaluación de Insecticidas de la División de Control de Vectores del MSAS, para el Programa de Control de Chagas. Fue allí, donde aprendí la metodología de evaluación, a través de un equipo profesional y técnico con alta experticia. Me involucre aun más, cuando nos propusimos actualizar el nivel de susceptibilidad a insecticidas en cepas de campo. Probamos con la técnica existente, que consistía en exponer los insectos por un tiempo determinado a papeles impregnados, estos eran colocados en tubos de ensayo grandes. Llamaba la atención, el comportamiento gregario de los insectos que hacían pirámide sobre el papel dentro del tubo, por lo que pocos quedaban expuestos al papel, lo cual generaba duda en relación al tiempo de exposición que se registraba. Por otro lado, la recuperación de los insectos se hacía al sacarlos de ese tubo y colocarlos en una capsula de Petri, que contenía en el fondo un papel filtro sin insecticida se colocaba la tapa y en horas se registraba la mortalidad, para ello se invertía la cápsula y los insectos que caían en la tapa se registraban como muertos mientras que los que no se desprendían se leían como vivos. El criterio de mortalidad, era dudoso, por lo que miramos en la lupa y observamos que la hiperactividad que causaban los piretroides

provocaban que estos enredaran las uñas a las fibras del papel y por eso no se despegaban del papel por lo que quedaban fijos a este, pero en

realidad estaban muertos. Aclaré la duda en un Congreso Latinoamericano de Entomología en Mérida Méjico cuando le consulte a la Dra. Marinés Picollo del CIPEN Argentina, esto permitió actualizarnos con nuevos protocolos modificados en ese Centro avalados por OMS y después a través de un proyecto financiado por TDR-OMS se implementó la aplicación tópica como método en los trabajos sucesivos y la formación en investigación de nuevos talentos a nivel de maestría la Prof. Ana Soto. En tal sentido, en marco del Centenario de la enfermedad de Chagas, el reto para las nuevas generaciones de investigadores es mayor, el objetivo se convierte en no conformarse con la tecnología del momento para el desarrollo tecnológico de siempre, la búsqueda y actualización de métodos y técnicas debe ser una constante, buscando la mayor precisión en resultados que permitan afinar cada vez mas las operaciones de control vectorial dado a que los vectores cambian a mayor velocidad que el desarrollo tecnológico mismo, simplemente *no aceptar metodologías como dogmas será la clave.*

Darjaniva Molina P. de Fernández

Instituto de Altos Estudios en Salud Publica
"Dr. Arnoldo Gabaldón" MPPSP

Centenario del Descubrimiento de *Trypanosoma cruzi*

Nuestros inicios en el estudio sobre *Trypanosoma cruzi* se remontan al año 1969 en el laboratorio del Prof. Carlos Diaz-Ungría, quien para entonces se interesaba por la transmisión oral de este parásito en modelos murinos y caninos. Sin duda, esta pasantía por un laboratorio donde se trabajaba con triatominos, parásitos, vertebrados, microscopios, técnicas para contar, infectar, fijar, colorear y una muy férrea disciplina, dejó una huella imborrable en mi mente que jamás he podido obviar en los últimos 40 años. Por si fuera poco, al dejar el laboratorio de mi primer maestro, se me ocurrió presentarme ante el Prof. J.V. Scorza, de quien tengo la sensación, sino la certeza, de haber estado hablando de parásitos en general y de *T. cruzi*, en particular, durante los últimos 37 años de mi vida. El resto de la historia se las he contado en las publicaciones durante la última década. La significación del centenario del descubrimiento de la enfermedad de Chagas, debe considerarse como un tributo al monumental hallazgo de Carlos Chagas, quien además de describir *Trypanosoma cruzi*, como agente causal, creó las bases para futuros estudios de la enfermedad que lleva su nombre, siendo, asimismo, el primero en reconocer el role de los triatominos en la transmisión de la infección, aportando, a su vez, información sobre la patología, sintomatología, epidemiología y distribución geográfica. Luego de su fascinante y estimuladora pieza científica, lo que se ha hecho es corroborar sus enseñanzas, en cualquier época y con cualquier tecnología, siendo cualquier aporte insignificante ante su monumental obra.

Néstor Añez

Laboratorio de Investigaciones Parasitológicas
"JF Torrealba". Facultad de Ciencias-ULA. Estado Mérida

¿Por qué el interés en la enfermedad de Chagas?

Durante mis estudios de pre-grado en la ciudad de Barinas tuve la oportunidad de tener como profesores a los Drs. Rafael Ángel Gil, Médico Internista y Eberhard Sauerteig, Médico Anatomo-Patólogo, quienes me iniciaron a pensar en un problema de la población rural venezolana, la

enfermedad de Chagas. Unos años después, concurso a la residencia del post-grado universitario en el Centro Cardiovascular “Dr. Abdel Fuenmayor P”, hoy día Instituto, donde me asignan para el examen oral un paciente

masculino con cardiopatía Chagásica. Inicio mis estudios de post-grado en 1981 y me interesé por una línea de investigación sobre la enfermedad de Chagas, donde se seguía una propuesta de la OMS-OPS, de realizar estudios longitudinales con el propósito de buscar una clasificación clínica, evaluar los métodos diagnósticos que identifiquen una cardiopatía, conocer la frecuencia de cardiopatía e infección y evaluar la evolución y pronóstico de los pacientes; esta investigación fue iniciada siete años antes, por el Dr. Hugo Carrasco Guerra y fue el quien definitivamente “me enveneno” en el estudio de esta enfermedad. De mi participación salieron publicaciones sobre la evolución y pronóstico del paciente con serología positiva para *Trypanosoma cruzi* en su fase crónica. En el resto del ejercicio de mi profesión, he tenido la maravillosa suerte de conocer a colegas y profesores universitarios en el área de la parasitología, que además de involucrarme en sus proyectos de investigación, me han dado la oportunidad de vivir de cerca, en las poblaciones rurales, este problema de Salud Pública.

Raúl Espinosa Mejía

. Unidad de Cardiología
Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” (IVSS).
Caracas