

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/354268303>

Cien Años de Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas

Preprint · September 2021

CITATIONS

0

READS

3

1 author:



[Rafael Rangel-Aldao](#)

Digital Science Group <http://www.grupocienciadigital.com/>

178 PUBLICATIONS 2,135 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Digital Preventive Medicine [View project](#)



Estabilidad del sabor de la cerveza [View project](#)

Cien Años de Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas y
Trypanosoma cruzi en Venezuela: Impacto en el Desarrollo de
la Medicina y las Ciencias Biológicas Nacionales, 1919-2019

Dr. Rafael Rangel-Aldao

Invitado de Cortesía

Academia Nacional de Medicina

“Nunca recibas nada como verdad si no sabes que es verdad, evita cuidadosamente la precipitación y la prevención en tus juicios”.

Dr. Claude Bernard, 1882

“No me explico, cómo por una especie de aberración del espíritu, a la hora actual, haya quien impugne las investigaciones experimentales como innecesarias para el médico.”

Br. Rafael Rangel, 1905, 1906

“...la misión de los cuerpos doctrinarios es tan fecunda al progreso de las ciencias experimentales; y de ellos es que ha salido esa ciencia moderna, orgullo de nuestra época.”

Dr. Luis Razetti, 1929

“Como pueblo y nación, no hemos apreciado debidamente los logros intelectuales”

Dr. Vannevar Bush, 1945

Ciencia: La Frontera sin Límites

Dedicatoria

En Honor a:

R. Rangel

E. Tejera

J. F. Torrealba

F. Pifano

J.J. Puigbó

Dedicado a:

A. Anselmi

J. Convit

J.L. Ávila

J.W. Torrealba

M. Roche

Índice

Dedicatoria.....	3
Resumen.....	7
Summary.....	8
1. Introducción.....	9
2. Métodos de Investigación y Análisis.....	12
2.1 Fuentes Bibliográficas Internacionales, <i>PubMed</i>	12
2.2 Limitaciones de <i>PubMed</i>	12
2.3 Fuentes Nacionales Complementarias.....	13
2.4 Análisis de Grafos y Redes de Conectividad, entre Autores y Temas.....	14
2.5 Análisis Cientímetro.....	16
2.6 Fuentes Bibliográficas Médicas y Científicas, según sus Autores.....	18
2.6 Segmentación en Etapas, de las Investigaciones.....	18
2.7 Revisión Historiográfica por Pares.....	19
3. Resultados: Autores o Coautores Venezolanos en PubMed, 1950-2020.....	20
.....	20
3.1 Primera Etapa, 1950-1970.....	21
3.2 Segunda Etapa, 1971-1987.....	31
3.2.1 Producción Científica General.....	31
3.2.2 Cardiopatología de la enfermedad de Chagas.....	32
3.2.3. Antígenos, Laboratorio, y Respuesta Inmune.....	33
En los trabajos de laboratorio sobre <i>T. cruzi</i> , en 1976, J.A. O'Daly Carbonell publicó un interesante estudio que demostró cómo es posible producir <i>in vitro</i> , en un medio sintético [.....	34
3.2.4 Epidemiología y Control de Vectores.....	35
3.2.5 Redes de Conectividad, 1971-1987.....	35
3.3 La Tercera Etapa, 1988-1997.....	38
3.3.1 Producción científica general.....	38
3.3.2 Cardiopatología.....	40
3.3.3 Antígenos, Laboratorio, y la Respuesta Inmune.....	41
3.3.4 Desarrollo de Nuevos Tratamientos.....	44
3.3.5 Control de Vectores.....	45
3.3.6 Redes de Conectividad, 1988-1997.....	47
3.4 Cuarta Etapa, 1998-2012.....	48
3.4.1 Producción Científica General.....	48
3.4.2 Cardiopatología.....	50
3.4.3 Antígenos y la Respuesta Inmune.....	51
3.4.4 Pruebas de Laboratorio, Bioquímicas y Moleculares.....	52
3.4.5 Desarrollo de Nuevos Medicamentos.....	54
3.4.6 Control de Vectores.....	57
3.4.7 Epidemiología.....	60
3.4.8 Redes de Conectividad, 1998-2012.....	65
3.5. Quinta Etapa, 2013-2020.....	68
3.5.1 Producción Científica General.....	68
3.5.2 Cardiopatología.....	70
3.5.3 Antígenos y la Respuesta Inmune.....	70
3.5.4 Pruebas de Laboratorio, Bioquímicas y Moleculares.....	71
3.5.5 Desarrollo de Nuevos Tratamientos.....	73

3.5.6 Control de Vectores	76
3.5.7 Epidemiología	78
3.5.8 Redes de Conectividad, 2013-2020	80
4. Impacto de las Investigaciones Médicas y Científicas, 1919-2020	82
4.1 Salud Pública, Educación Médica, y Medicina Tropical.....	84
4.2 La Cardiología en Venezuela.....	85
4.3 Investigaciones Básicas	89
4.4 Control de Vectores	96
4.5 Fortalecimiento de Instituciones Científicas, Académicas, y Asistenciales	98
4.5.1 Instituto de Medicina Tropical, “Dr. Félix Pifano”, de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.....	98
4.5.2 Instituto de Anatomía Patológica “Dr. José Antonio O’Daly”, IAP, de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.	99
4.5.3 Grupo de Investigaciones Parasitológicas “J.F. Torrealba”, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes.	100
4.5.4 Centro de Investigaciones Cardiovasculares, “Dr. Abdel Fuenmayor”, Universidad de Los Andes.	103
4.5.5 Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Científicas, IVIC	103
4.5.6 Instituto de Biología Experimental, IBE, de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela.....	106
4.5.7 Instituto de Investigaciones Biomédicas, “Dr. Francisco Triana Alonso”, BIOMED, de la Universidad de Carabobo	107
4.5.8 Departamento de Biología Celular, Universidad Simón Bolívar.....	109
4.5.9 Centro de Biotecnología del Instituto de Estudios Avanzados, IDEA .	110
4.5.10 Centro de Investigaciones “ Dr. José Francisco Torrealba”	113
4.5.11 Instituto de Zoología y Ecología Tropical, IZET, de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela.	115
4.5.12 Instituto de Biomedicina de la Universidad Central de Venezuela, y del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social/Ministerio del Poder Popular para la Salud	117
4.5.13 Centro Médico-Docente La Trinidad.....	117
4.5.14 Unidad de Biología Celular y Microscopía, Centro de Investigaciones Biomédicas, Decanato de Medicina, Universidad Centro Occidental "Lisandro Alvarado", UCLA	118
4.5.15 Centro de Biología Molecular de Parásitos, BioMolP, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo	119
4.5.16 Instituto de Biomedicina y Ciencias Aplicadas, y el Centro de Medicina Tropical, Universidad de Oriente, Núcleos de Sucre y Anzoátegui.	119
5. Relevancia Internacional de Autores o Coautores Venezolanos.	120
5.2 Artículos Clave en Revistas Internacionales.....	121
5.2.1 Cardiopatología.....	123
5.2.2 Antígenos	123
5.2.3 Pruebas Especiales de Laboratorio	124
5.2.4 Desarrollo de nuevos Tratamientos	124
5.2.5 Control de Vectores	124
5.2.6 Epidemiología	125
5.3 Conclusiones Preliminares.....	125
5.4 Principales Autores o Coautores.....	126
5.4.1 Cardiopatología.....	126

5.4.2 Antígenos	126
5.4.3 Pruebas Especiales de Laboratorio	127
5.4.4 Desarrollo de nuevos Tratamientos	128
5.4.5 Control de Vectores	128
5.4.6 Epidemiología	128
5.4.7 Conclusiones Preliminares.....	129
5.4.8 Líderes del Impacto Científico.....	130
5.4.9 Reconocimientos Académicos	133
6. Discusión General.....	134
6.1 Evolución de las Investigaciones.....	136
6.2 Comprobación Internacional.....	143
6.3 Evolución Institucional.....	150
6.4 Los Sucesores y el Reto ante el Futuro Próximo	154
7. Conclusiones	155
8. Agradecimientos	157
9. Adenda: Foro Virtual Historiográfico, 1919-2021	158
9.1 E. Tejera, 1970:.....	159
9.2 F. Pifano, 2001:.....	159
9.3 B. Bruni Celli, 2003:.....	159
9.4 J.J. Puigbó, 2003:.....	160
9.5 H. Acquatella, 2003:	161
9.6 H.A. Carrasco, 1994.....	161
9.7 N. Añez, 2020, 2021	162
9.8 B. Alarcón de Noya, y R. Ruiz-Guevara, 2020	162
9.9 M.D. Feliciangeli, 2006	163
9.10 E. Ferrer, 2017, 2021	163
9.11 R. Briceño-León, 2007, 2021.....	163
9.12 W. Mosca, 2020	164
9.13 A. Martí-Carvajal, 2021	164
9.14 N. García-Jordán, M. Berrizbeitia y colaboradores, 2017	165
9.15 J.A. Urbina, 2018, 2021	165
9.16 G. Benaím, A. Paniz-Mondolfi y colaboradores, 2020:	166
9.17 J.L. Ramírez, 2020:.....	167
9.18 F.J. Tapia, 2021.....	167
9.19 A. Mendoza-León, 2021	167
9.20 J Requena, C. Caputo, R. Apitz, A. Soyano, D. Vargas, 2018	168
9.21 A. Soyano, 2021	168
9.22 F. Martín Piñate, 2021	168
10. Referencias Bibliográficas	169

Resumen

¿Cuál es el producto de un siglo de investigaciones en Venezuela sobre la Enfermedad de Chagas y su agente causal *Trypanosoma cruzi*? Desde el punto de vista sanitario, esta dolencia tropical continúa siendo endémica, con el agravante de ser reemergente al igual que otras enfermedades vectoriales de la actual crisis humanitaria del país. Desde el ángulo científico, sin embargo, caben muchas otras cuestiones de equivalente tenor, en particular por el rol fundamental que se le atribuye a la medicina tropical y la parasitología en el desarrollo de la ciencia venezolana. En consecuencia, cabe preguntarse, también, ¿de qué modo impactaron esas investigaciones en la formación de médicos, veterinarios, bioanalistas, biólogos y sociólogos, así como en el fortalecimiento de instituciones nacionales de investigación científica, clínica, y en la atención sanitaria nacional pública y privada? Es nuestra hipótesis de trabajo que los avances científicos venezolanos a pesar de la no erradicación de la infección con medidas sociales y políticas, como ocurrió en el caso de la malaria a mediados del siglo pasado, sí contribuyeron a establecer un modelo singular y eficaz de la clínica, y en particular de la cardiología, la medicina experimental y la parasitología celular y molecular en Venezuela. El objetivo principal de este ensayo, por tanto, es indagar como la enfermedad de Chagas y su agente causal, *Trypanosoma cruzi*, facilitaron el ingreso del estamento científico y médico venezolano a los más exigentes círculos de la excelencia mundial, tanto académica como asistencial, así como la investigación y desarrollo tecnológico privado, nacional e internacional. Para ello se utilizó una combinación de análisis bibliográfico, historiográfico, cuantitativo, grafométrico y de sociología cuantitativa, y epistémico de lógica configuracional, cuyos resultados proporcionan una sólida prueba documental de la hipótesis presentada aquí.

Palabras clave. Chagas, *Trypanosoma cruzi*, endemias, medicina, cardiología, tropical, parasitología, epidemiología, historiografía, sociología, Venezuela.

Summary

What is the product of a century of research in Venezuela on Chagas disease and its causative agent *Trypanosoma cruzi*? From a healthcare point of view, this tropical disease continues to be endemic, with the aggravation of being re-emerging as well as other vector diseases of the current humanitarian crisis in the country. From the scientific angle, however, there are many other questions of equivalent tone, in particular due to the fundamental role attributed to tropical medicine and parasitology in the development of Venezuelan science. Consequently, it is also worth asking, in what way did these investigations had an impact on the training of physicians, veterinarians, laboratory workers, biologists, and sociologists, as well as on the strengthening of national scientific and clinical research institutions, and on national public health care and private? It is our working hypothesis that the Venezuelan scientific advances, despite the non-eradication of the infection with social and political measures, as occurred in the case of malaria in the middle of the last century, such research activities did contribute to establishing a unique and effective model to develop a national and competitive system of tropical medicine, in particular the clinical specialties of internal medicine, cardiology, pathology, vector control, and epidemiology, as well as experimental medicine with its branches of cellular and molecular parasitology in Venezuela. The main objective of this work, therefore, is to give answers to the above questions, and explain how the study of Chagas disease and its causative agent, *Trypanosoma cruzi*, facilitated the entry of the Venezuelan scientific and medical establishment into the most demanding circles of global excellence, of both academic research and healthcare, public and private, national and international. To these ends, we employed a combination of historiography and bibliography of both national and international databases, scientometrics, network analytics, and quantitative sociology, as well as configurational logic investigation. The outcome of such analyses provides solid documentary proof of the hypothesis presented here.

Key words: Chagas, disease, *Trypanosoma cruzi*, endemic, Venezuela, parasites, parasitology, medicine, tropical, cardiology, epidemiology, sociology.

1. Introducción

¿Cuál es el producto de un siglo de investigaciones en Venezuela sobre la Enfermedad de Chagas y su agente causal *Trypanosoma cruzi*? Desde el punto de vista sanitario esta dolencia tropical continúa siendo endémica [1], con el agravante de ser reemergente al igual que otras enfermedades vectoriales de la actual crisis humanitaria del país [2, 3]. Desde el ángulo científico, sin embargo, caben muchas otras cuestiones de equivalente significación, en particular por el rol fundamental que se le atribuye a la medicina tropical y la parasitología en el desarrollo de la ciencia venezolana [4-6]. En consecuencia, cabe preguntarse, también, ¿de qué modo impactaron estas investigaciones en la formación de médicos, bioanalistas, biólogos, veterinarios y sociólogos, así como en el fortalecimiento de instituciones nacionales de investigación científica, clínica, y de la atención sanitaria nacional tanto pública como privada?

Desde el descubrimiento inicial de E. Tejera sobre *Trypanosoma cruzi* en Venezuela [7, 8], y la aplicación por J.F. Torrealba del xenodiagnóstico en la enfermedad de Chagas [9], una técnica desarrollada por Brumpt en 1914 [10], el estudio la enfermedad de Chagas por autores venezolanos, abarca todo el espectro clínico y fisiopatológico [11, 12], así como los diversos aspectos de la epidemiología, prevención y control de esta enfermedad tropical [13]. El investigador, J.J. Puigbó describió con lucidez este descubrimiento germinal de E. Tejera en 1919 [14]:

“...al examinar el contenido del tubo digestivo de los insectos en cuestión, fue grande nuestra sorpresa cuando en lugar de un leptoma o de una critidia, como generalmente encontramos en otros hemípteros, vimos que el insecto [Rhodnius prolixus] era portador de un flagelado con todas las caracteres de un trypanosoma; es decir, que el blefaroblasto ocupaba la extremidad

posterior del protozooario y estaba provisto de membrana ondulante". Tejera comprueba que se trata del Trypanosoma cruzi descrito por Chagas."

La demostración final de causalidad, según la referida cita de J.J. Puigbó, se produce en los siguientes términos:

"Las inoculaciones hechas a animales con el protozooario encontrado en el Rhodnius prolixus, permitían demostrar la presencia del parásito en la sangre, que desaparecía al cabo de un número variable de días, 15-20; encuentra que los trypanosomas hallados en la sangre humana en los casos clínicos por él observados, son iguales a los visualizados en la sangre de los animales después de inoculaciones con las deyecciones del Rhodnius prolixus."

De igual forma, *Trypanosoma cruzi* ha sido y aún es uno de los modelos biológicos más estudiados de la parasitología venezolana tanto por su patogenicidad como por las características particulares de su ciclo de vida [15]. Producto de esta actividad científica y epidemiológica fue el control de la enfermedad de Chagas en décadas pasadas, y su reemergencia actual obedece a multiplicidad de causas, donde no escapa el compromiso inmunológico por la actual pandemia COVID-19 [16]. Un trabajo de M.D. Feliciangeli en 2009, lo describe de esta manera [13]:

"Tras cuatro décadas se ha logrado una reducción drástica del índice de prevalencia de la infección a nivel nacional de 44,5% a 8,9%. Sin embargo, la presión de la reinfestación por R. prolixus selváticos y la tendencia a la domiciliación de especies silvestres como Panstrongylus geniculatus han dado lugar a nuevos escenarios epidemiológicos que plantean nuevos retos."

Tal vez sea misión imposible el control o la mitigación de la enfermedad de Chagas por vías como la farmacéutica, por ejemplo, y así lo vislumbra en 2018, el investigador J.A. Urbina, cuando afirma que, [17]:

"La búsqueda de un tratamiento seguro y efectivo de la enfermedad de Chagas crónica ha sido un camino largo y sinuoso, no inesperadamente debido a la complejidad biológica de la enfermedad y sus determinantes socioeconómicos, sino también por la escasez de voluntad política por parte de los gobiernos de países endémicos y el desinterés económico de las compañías farmacéuticas."

A esto se suma ahora la falta de control epidemiológico de la enfermedad de Chagas ante la crisis humanitaria del país causada durante veinte años por la incapacidad preventiva y asistencial del actual gobierno central [2, 18].

En este ensayo, la hipótesis de trabajo plantea cómo los avances científicos venezolanos sí contribuyeron a establecer un modelo singular y eficaz del desarrollo de la clínica médica, en particular de la cardiología, así como de la medicina experimental, la entomología y la parasitología celular y molecular en Venezuela, en consonancia con la visión premonitoria del Bachiller Rafael Rangel en 1906 [19]:

- *“Los Poderes Públicos americanos deben organizar sus Universidades, con todos los medios de investigación científica, porque cifrando sus esperanzas en el porvenir, es desde sus cumbres donde puede extenderse mejor la visual sobre el anchuroso horizonte de la patria”...*
- *“Es de imperiosa necesidad y a ello deben tender nuestros esfuerzos que se establezcan en nuestra Universidad Central una o más Cátedras para el estudio de las enfermedades propias del país.”*

El objetivo principal del presente trabajo, por tanto, es una aproximación a demostrar como el estudio de la enfermedad de Chagas y de su agente causal, el *Trypanosoma cruzi*, facilitó el ingreso del estamento científico y médico venezolano a los más exigentes círculos de la excelencia mundial, tanto académica como asistencial, en la investigación y desarrollo tecnológico, público y privado, nacional e internacional [20, 21].

2. Métodos de Investigación y Análisis

2.1 Fuentes Bibliográficas Internacionales, *PubMed*

Como fuente inicial de este estudio se utilizó la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina, *NLM*, de Estados Unidos, *PubMed*¹. Al respecto aparecen allí, 23.759 artículos de investigación sobre la enfermedad de Chagas entre 1936 y 2020². De este universo seleccionamos 437, o 1,84% del total, que contienen el nombre de Venezuela como afiliación principal de sus primeros autores, publicados entre 1950 y 2020. De igual manera, hubo otra colección de publicaciones con la etiqueta de búsqueda, *Trypanosoma cruzi* y afiliación institucional Venezuela, para hallar trabajos de investigadores venezolanos sobre el parásito como modelo biológico y patogénico. Este conjunto de referencias dio como resultado 384 trabajos en revistas indizadas, publicados entre 1966 y 2020³. Es de hacer notar que por razones obvias, hubo solapamiento entre ambos tipos de referencias, y luego de eliminar las redundancias se consolidaron las publicaciones escogidas en una sola base de datos bibliográfica.

2.2 Limitaciones de *PubMed*

La exploración bibliográfica sobre las contribuciones venezolanas a la investigación de la enfermedad de Chagas, sin embargo, lleva implícita ciertas complicaciones o limitaciones, una de ellas es la relativa escasez de referencias a revistas médicas nacionales registradas en *PubMed* como fuente internacional del presente estudio. Tal dificultad, sin embargo, se resolvió en parte al revisar la bibliografía de cada artículo seleccionado, así como aquellos sobre el mismo tema, de otras bases de datos tales como *Scopus*, *SciELO*, y *Redalyc*, a partir de 2005 [22]. Por

¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=chagas>

³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Trypanosoma%20cruzi%2C%20Venezuela&page=1&pos=3>

ejemplo, de las revistas nacionales muchos volúmenes de la Gaceta Médica de Caracas, aparecen en PubMed entre 1954 y 1965⁴; un material que complementa a los referidos en *SciELO* entre 2002 y 2010⁵. La Gaceta Médica de Caracas es también accesible e indizada en el Portal Digital de la Academia Nacional de Medicina, desde 1992 a 2021⁶.

Existe otra limitación en la búsqueda bibliográfica de este ensayo, que también tiene que ver con las publicaciones internacionales, donde no todos los autores principales son venezolanos, o no siempre son los responsables intelectuales de cada trabajo citado. Otro obstáculo es el solapamiento de las investigaciones clínicas en humanos con los estudios parasitológicos, o aquellos de tipo entomológico sobre distintos vectores y el control la enfermedad de Chagas en Venezuela, así como de otros estudios de carácter social y ecológico de nuestra región.

La siguiente complicación del presente estudio bibliográfico, se relaciona con la red de colaboraciones interdisciplinarias que acompañan a muchos de los trabajos revisados aquí, lo cual hace por demás difícil establecer la autoría principal de cada artículo, como ocurre, por ejemplo, cuando se juntan en un mismo trabajo colaborativo y transdisciplinario, destacados clínicos, patólogos, bioquímicos, genetistas, farmacólogos, ecólogos, entomólogos, y epidemiólogos, por citar algunos trabajos de gran transcendencia médica o biológica para el país [2]. En las secciones siguientes se explicará cómo se abordaron tales dificultades.

2.3 Fuentes Nacionales Complementarias

El modo de sortear muchos de estos obstáculos consistió, en primer lugar, en verificar directamente en cada publicación la afiliación de cada uno de los autores. En

⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=gaceta+medica+de+caracas>

⁵ <https://search.scielo.org/?lang=es&count=15&from=0&output=site&sort=&format=summary&fb=&page=1&q=gaceta+medica+de+caracas>

⁶ <http://academianacionaldemedicina.org/>

segundo lugar, el hallazgo de los artículos venezolanos en PubMed se reforzó con otra búsqueda más específica y detallada, basada en la bibliografía de excelentes revisiones sobre la enfermedad de Chagas publicadas en Gaceta Médica de Caracas, por J. J. Puigbó [14, 23] y por H. Acquatella [24], así como por N. Añez en CientMed [25] además de otras fuentes auxiliares [1]. La base bibliográfica resultante, superior al medio millar de referencias sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi*, se manejó mediante el algoritmo *EndNote*, de *Clarivate Analytics*⁷.

Es necesario subrayar, una vez más, que el propósito principal de este ensayo es destacar los resultados clave de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi*, por autores o coautores venezolanos, y su impacto nacional; medible de distintas maneras cualitativas y cuantitativas, en el avance de la medicina y las ciencias biológicas del país; ya sea por su repercusión en la prevención y atención sanitaria, como por la creación y fortalecimiento de las instituciones de investigación del país. En base a tales objetivos se hizo la selección de las respectivas publicaciones científicas, en particular aquellas de impacto cuantitativo internacional. Este trabajo, por tanto, no es una revisión bibliográfica de todo lo publicado sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi*, por autores venezolanos.

2.4 Análisis de Grafos y Redes de Conectividad, entre Autores y Temas

Con tales fines se construyó una base de datos en *Excel*, complementaria a la de *EndNote*, pero de archivos en formato *csv -comma separated values-*, para su ulterior análisis mediante el algoritmo de grafos *Gephi*, el cual permite visualizar las redes de conectividad entre autores, coautores y temas o categorías de investigación de

⁷ <https://endnote.com/>

centenares o miles de publicaciones científicas, como ha ocurrido con el manejo del torrente bibliográfico sobre COVID-19 [26].

El estudio de redes de conectividad permitió conocer valiosos parámetros de interacciones entre temas y autores en cada campo de investigación estudiado aquí. En forma simplificada, una red de conectividad está formada por nodos y vértices o enlaces. Los primeros son los autores principales de cada artículo, conectados a sus coautores y temas de investigación según las categorías establecidas en este estudio. El algoritmo Gephi permite calcular a partir de una base de datos en archivos csv, los respectivos valores de centralidad cuyo significado denota la relevancia de cada nodo. En este trabajo se graficaron las redes de conectividad según los siguientes parámetros [27]:

1) Centralidad de Grado, que expresa el número de enlaces de un nodo específico con relación a otros de la red. Se trata, pues, del cómputo gráfico del número de coautores que se conectan con el primer autor en una publicación determinada sobre la enfermedad de Chagas o *T. cruzi*. Según el grado de centralidad calculado por el algoritmo respectivo, el gráfico destacará en letras de mayor tamaño cada nombre de los autores correspondientes.

2) Centralidad de Intermediación, en inglés, *Betweenness Centrality*, que establece el camino o trayecto geodésico más corto entre un autor y los demás colaboradores y/o categorías de investigación.

La determinación de la centralidad en las publicaciones sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi*, por tanto, nos permite visualizar rápidamente aquellos autores con la mayor intermediación, es decir, aquellos conectados con uno o dos grados de centralidad o proximidad, a la mayoría de los nodos de la red de colaboradores y temas o categorías de investigación. Mientras más cercano esté un autor como nodo, a

múltiples nodos de coautores o temas, más relevante será la actuación de aquél como pionero, y formador de generaciones de relevo, o impulsor de campos e instituciones de investigación científica en el país. En los gráficos de redes de conectividad se destacará visualmente el nombre del autor según el nivel de complejidad y la topología de la red, en particular en aquellas conexiones de la medicina nacional e internacional [28].

2.5 Análisis Cienciométrico

La medición del impacto internacional de las investigaciones venezolanas sobre la enfermedad de Chagas es importante, por cuanto permite satisfacer tres condiciones universales y esenciales del método científico, como son la verificación y reproducibilidad de las evidencias de soporte experimental, así como la aplicación del conocimiento generado a otros campos de la ciencia o de la medicina, en este caso [29].

La importancia de las publicaciones internacionales, sin embargo, no resta mérito alguno a las de carácter nacional, que son básicas para el desarrollo del país. Por el contrario, el despliegue de nuestras investigaciones en el ámbito internacional supone mayor visibilidad y competitividad de la actividad creativa nacional, lo cual redundará en el mejoramiento del estamento científico del país.

Es necesario, además, armonizar el producto de nuestras investigaciones al entorno internacional debido a la estandarización de los parámetros de medición bibliométrica de la llamada cienciométrica que, de manera simplificada, no es otra cosa que la cuantificación del número de veces que un artículo científico es citado por su importancia, aplicabilidad, o relevancia en distintos campos del saber [30, 31]. Este tema, sin embargo, aún en desarrollo, no está exento de gran controversia, pues su

aplicación en la práctica si bien parece directa, existen numerosas dificultades para su correcta y justa interpretación [32].

En el sentido arriba señalado, uno de los indicadores de desempeño más usados es el llamado Factor de Impacto [cienciométrico] de *Clarivate*⁸, lo cual significa “*el número promedio anual de citas a los artículos publicados en los últimos dos años en una revista determinada.*” A manera de ejemplo práctico, un FI de 1,0 quiere decir que, “*en promedio, los artículos publicados de uno o dos años se citaron al menos una vez. Un FI de 2,5 significa que, en promedio, esos artículos han sido citados dos veces y media.*”

El FI se utiliza ampliamente como elemento de evaluación de autores y revistas nacionales e internacionales, al igual que otro indicador como es el factor *h*, que para el caso de un autor significa que “*Un científico o investigador tiene índice *h* si ha publicado *h* trabajos con al menos *h* citas cada uno*”.⁹ Como ejemplo, un investigador con *h*=10 tiene diez publicaciones con igual número de citas. El problema con ambos indicadores radica en que, si bien son de utilidad práctica, su correcta interpretación no siempre está libre de confusión. Por ejemplo, cada campo científico y sus correspondientes publicaciones y revistas, tiene sus propios estándares de citas e índices *h*, a veces con diferencias de varios ordenes de magnitud entre un tema y otro [33, 34].

No obstante, las limitaciones interpretativas del FI y el índice *h*, ambos marcadores de impacto adquirieron una importancia fundamental en la evaluación de revistas y autores, ya sea por la industria editorial internacional como por universidades e institutos académicos. Más aún, ambos indicadores son parte del mecanismo de

⁸ <https://clarivate.com/webofsciencegroup/essays/impact-factor/>

⁹ https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%8Dndice_h

evaluación de autores por las redes profesionales más importantes del mundo científico, como *ResearchGate*, *RG*, y *Google Scholar*, *GS*. La primera tiene ya más de 20 millones de investigadores afiliados en el mundo entero [35]¹⁰. La solución para una evaluación más justa, entonces, es combinar el impacto cuantitativo con otros indicadores cuantitativos y cualitativos del producto de la investigación científica y médica, tales como el efecto en la creación y fortalecimiento de la educación e instituciones nacionales de docencia, ciencia, asistencia, y servicios a la comunidad como veremos en Resultados.

2.6 Fuentes Bibliográficas Médicas y Científicas, según sus Autores

En la exploración bibliográfica e historiográfica se determinó con precisión cuales de las instituciones nacionales corresponden como lugar de trabajo, a los más productivos investigadores aún activos, para que fueran ellos mismos quienes suministraran al menos tres de los artículos que en su opinión resultaran ser los más representativos de sus respectivas contribuciones. De igual forma, se revisaron dos importantes fuentes adicionales de datos bibliográficos y cuantitativos, como son las citas e índice *h* [36] de los propios autores, en redes sociales profesionales como *RG*, y *GS* [35], además de las respectivas consultas a la Biblioteca de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, para luego precisar aún más las publicaciones de aquellos venezolanos que causaron el mayor impacto cuantitativo en las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas y su agente causal, *Trypanosoma cruzi*.

2.6 Segmentación en Etapas, de las Investigaciones

Para facilitar el análisis de cien años de investigaciones sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi*, la base de datos resultante de la búsqueda internacional ampliada se

¹⁰ <https://www.researchgate.net/about>

dividió en cinco segmentos cronológicos entre 1950 y 2019, cada uno de ellos igual o mayor a ocho años, hasta un período máximo de dos décadas según las respectivas tendencias y patrones de productividad bibliográfica a lo largo de ese curso temporal. Varios de estos espacios de tiempo o etapas, coinciden de manera general con las recientes observaciones de J. Requena y colaboradores que señalan al período 1950-1969 como el de la “*modernización de la investigación venezolana en ciencias de la salud*” [4].

Otro aspecto importante del presente análisis bibliográfico y cuantitativo a partir de 1950 y 1966, indicado arriba, es que también coincide con el uso generalizado en la literatura científica, entre 1960-1970, del formato conocido con el acrónimo en inglés de *IMRADR*, “*Introduction, Methods, Results, Discussion, and References*”, para señalar en cada artículo publicado las secciones de Introducción, Métodos, Resultados, Discusión y Referencias bibliográficas [37, 38].

2.7 Revisión Historiográfica por Pares

Con el objeto de confirmar la fidelidad y precisión de la bibliografía y la claridad de la información historiográfica aquí narrada, el manuscrito final se remitió a 15 revisores para la edición final de este ensayo, quienes aceptaron enviar sus observaciones críticas sobre las siguientes materias de sus respectivas especialidades, enfermedades tropicales, cardiología, patología, clínica, terapéutica, entomología y control de vectores, epidemiología, ecología, laboratorio de bioquímica, biología celular y molecular, genómica, proteómica e inmunología.

De igual forma, hubo consultas y revisiones de expertos en historia de la medicina, revisiones sistemáticas, análisis cuantitativo, y de redes de conectividad, así como la opinión de destacados miembros e Individuos de Número de la Academia Nacional de Medicina, con experiencia en historia de la medicina, y de análisis

epistémico de lógica configuracional. Sus observaciones y críticas enriquecieron el contenido, y aumentaron en forma significativa la precisión informativa y científica de este ensayo. El manuscrito final es responsabilidad exclusiva del autor, quien declara no tener conflictos de interés con organización alguna, pública o privada.

3. Resultados: Autores o Coautores Venezolanos en PubMed, 1950-2020.

La Figura 1 ilustra el curso histórico de las publicaciones internacionales sobre la enfermedad de Chagas entre 1945-2020, así como las de autores venezolanos referidas en *PubMed* en 1950-2020; y allí se puede notar como después de un período incipiente de casi cuarenta años, se produce a partir de 1987 un despegue de las investigaciones en Venezuela el cual se prolonga con altibajos por un poco más de tres décadas, y se sostiene hasta 2019 a pesar de una crisis histórica que hizo mella en todo el estamento científico nacional [4].

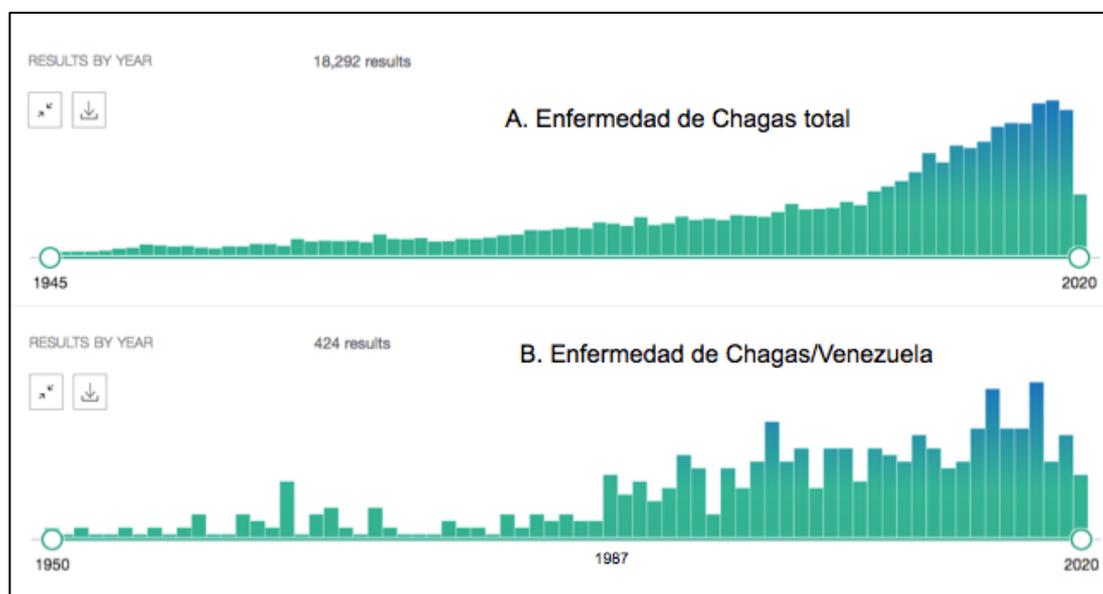


Figura 1. Secuencia de tiempo del número de publicaciones en PubMed sobre la enfermedad de Chagas, con distintos patrones de búsqueda: en el cuadro superior las publicaciones por todos los autores a escala internacional en 1945-2020. En el cuadro inferior, publicaciones de autores o coautores venezolanos en el período 1938-2020.

3.1 Primera Etapa, 1950-1970

Las primeras observaciones y descubrimientos sobre la Enfermedad de Chagas en Venezuela las registra *PubMed* con 30 publicaciones de autores venezolanos, como lo muestra la Figura 2. De ese total seleccionamos 26 de ese período 1950-1970, en el cual destacan los pioneros de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas en el país, tales como F. Pifano con 13 artículos de los cuales 4 tienen como coautor al investigador, A. Anselmi [39-51]; de igual forma, está la autoría de G.A. Mackelt con seis artículos como autor principal y uno compartido con F. Pifano y otros autores [52-57]. Se destacan por igual, las referencias de J.F. Torrealba con 6 artículos [58-62]; así como las de O. Hernández-Pieretti con tres artículos [63-65]. El maestro J.J. Puigbó como autor principal aparece allí con dos artículos [66, 67]; Otro autor importante es H. Acquatella, también con dos artículos durante ese período [68, 69]; y J.V. Scorza con dos artículos [70, 71].

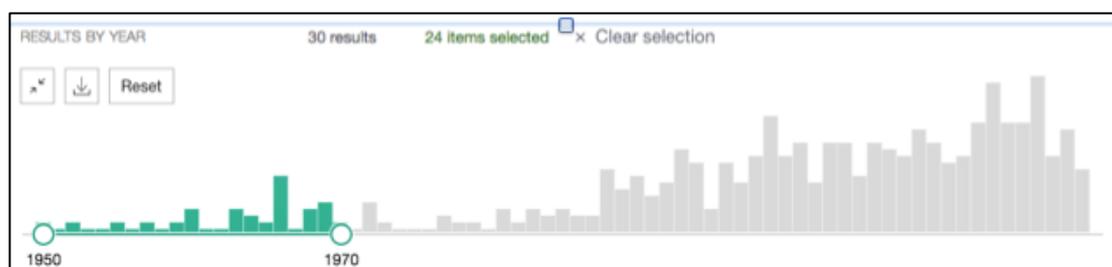


Figura 2. Primera etapa, sombreada en verde, de las investigaciones en la enfermedad de Chagas realizadas por autores o coautores venezolanos, registradas en PubMed durante el período 1950-1970. El lapso sombreado en gris termina en 2020.

Este grupo de autores del país describen en 1954-55, la exploración diagnóstica, clínica y de laboratorio, de los primeros casos de Chagas agudo en los Estados Guárico y Zulia [58-62], así como el aislamiento y cultivo del parásito en sangre de personas asintomáticas o de pacientes chagásicos en 1956 [71], para luego reportar en 1959 mediante un método de despistaje rápido, varios casos de Chagas crónico [70].

En 1949, L. Dao describe el primer caso mundial de la enfermedad de Chagas congénita, en el estado Guárico, en una primigesta de seis meses de embarazo, a cuyo lactante le fue identificado el parásito mediante gota gruesa [72]. Luego, en 1963, B. Gavaller reportó un par de casos de enfermedad congénita con desenlace fatal, en gemelos prematuros [73].

Entre 1959 y 1963, una serie de trabajos del grupo de F. Pifano describieron los aspectos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad de Chagas [45-51]; así como en colaboración con A. Anselmi y G.A. Maekelt en 1966, reportaron una correlación histopatológica de la enfermedad con los registros electrocardiográficos de la miocarditis chagásica [43]. En investigaciones posteriores, estos autores confirmarían los resultados electrocardiográficos de pacientes, con aquellos característicos de las miocardiopatías experimentales [40, 41].

Al año siguiente, en 1967, A. Anselmi y F. Pifano determinaron en un estudio radiológico [39]:

“...los factores condicionantes de los cambios morfológicos y cinéticos de la silueta cardíaca en los procesos inflamatorios agudos y crónicos del miocardio.”

Estos trabajos electrocardiográficos y radiológicos los complementa luego el grupo de O. Hernández-Pieretti, junto a H. Acquatella, G. Morales-Rojas, y J.F. Torrealba, entre otros autores, en 1965-68, con una serie de hallazgos sobre las alteraciones del ritmo cardíaco que son características de la enfermedad de Chagas en su fase crónica [63-65].

A partir de 1959 a 1964, G.A. Maekelt desarrolla buena parte de la serología para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas [52-56], un trabajo que más tarde complementa este investigador, en 1966, con un estudio [57]:

“...longitudinal de las campañas contra la enfermedad de Chagas, por procedimientos

parasitológicos e inmunológicos.”

El ciclo inicial de investigaciones sobre la exploración diagnóstica lo cierra el grupo de J.J. Puigbó, entre 1966 y 1968, con sendas publicaciones sobre los aspectos clínicos y epidemiológico de la enfermedad de Chagas, tal como lo ilustra la Figura 3.

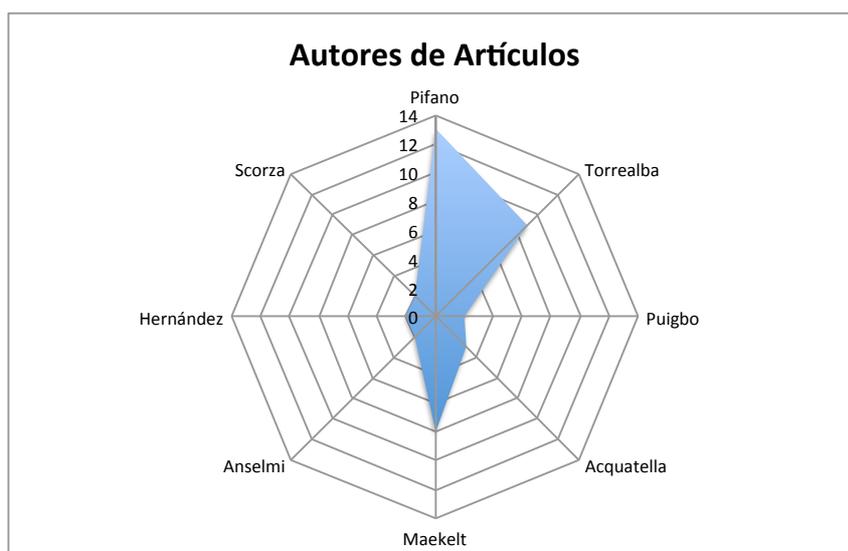


Figura 3. Distribución de artículos de autores venezolanos en las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas en el período 1950-1970, registrados en la base bibliográfica PubMed, y complementados con fuentes bibliográficas nacionales.

En particular, describen estos autores en 1966, las alteraciones del ritmo cardíaco en registros electrocardiográficos de pacientes seropositivos de dos zonas rurales de alta endemicidad de la enfermedad de Chagas [67].

En 1968, J.J. Puigbó, J.R. Nava Rhode, H. García Barrios, y C. Gil Yépez, reportan un estudio de la localidad de Belén, Estado Carabobo donde [66]:

“...realizaron análisis clínicos, electrocardiográficos y radiológicos con enfermedad cardíaca previa, así como en pacientes nuevos, ...[y hallan] una alta prevalencia de infección de Chagas, 47,3% y una alta tasa de seropositividad de la enfermedad de Chagas entre aquellos con enfermedad cardíaca miocárdica crónica, 84.8 %; Se encontró enfermedad cardíaca en el 17,3% de las personas estudiadas. El estudio de seguimiento se basó en 812 personas y estableció que

en la muestra la frecuencia de la infección de Chagas era del 16,3% y la de la enfermedad cardíaca del 2,2%.”

En aquella publicación, los autores presentaron los típicos resultados electrocardiográficos confirmados por J.J. Puigbó en una publicación posterior, con la observación del bloqueo avanzado de rama derecha, arritmia extrasistólica ventricular, trastornos difusos de repolarización, y la aparición en los años siguientes, de hemibloqueo anterior de rama izquierda, taquicardia ventricular y arritmias complejas [23].

En esta etapa fue importante y premonitoria de futuros brotes de la enfermedad distintos a la transmisión convencional, se publicaron los trabajos del grupo de C. Díaz Ungría sobre la vía oral [74], así como la descripción de los reservorios caninos de la zoonosis [75, 76].

En resumen, esta primera etapa de exploración diagnóstica resultó en el estudio preliminar de importantes aspectos clínicos, histopatológicos, serológicos y epidemiológicos de la enfermedad de Chagas en Venezuela, por un grupo excepcional de médicos e investigadores venezolanos, tal como lo ilustra esquemáticamente la Figura 3.

Es importante señalar que la mayoría de estos médicos e investigadores venezolanos, formaron parte o son miembros activos de la Academia Nacional de Medicina. Entre ellos cabe mencionar a Enrique Tejera¹¹, quien describió a dos de los pioneros fundamentales de la investigación de la enfermedad de Chagas en Venezuela, en primer lugar a J.F. Torrealba¹², y luego F. Pifano¹³:

¹¹ Individuo de Número, Sillón XXV, 1934. No se incorporó por renuncia.

¹² Miembro Nacional Correspondiente, Puesto No. 18, 1934-1973

¹³ Individuo de Número, Sillón XXX, 1969-2003

- *“... es al hombre [Torrealba] a quien se debe en realidad que se creara la importancia que tiene la Enfermedad de Chagas en este país, con un tesón, con una fuerza extraordinaria, que en ningún momento decayó, y produjo en el país, al fin, una repercusión de que se dieran cuenta de que eso no era una enfermedad de poca importancia, sino una enfermedad extraordinaria, que iba a causar un desastre en el país, que estaba debilitando a los hombres de nuestra tierra.”*
- *“Pero a Pifano se debe eso, el tesón, la energía no decaída, para que se diera cuenta el país de que ésta era una enfermedad muy grave que estaba debilitando al hombre de nuestro país, porque no hay cuestión, se debilita y se debilita nada menos que el corazón.”*

Con relación al rol de la Academia Nacional de Medicina en esta primera etapa, entre 1934 y 1956, el órgano oficial de difusión, la Gaceta Médica de Caracas, publicó una serie de trabajos de J.F. Torrealba sobre distintos aspectos de la enfermedad de Chagas en Venezuela, tales como el uso del xenodiagnóstico [9], la prevalencia de la enfermedad en el Distrito Zaraza de Guárico [77], la descripción de la Enfermedad [78], y la presencia de la enfermedad de Chagas en otras localidades del país como Monagas y Mérida además de Guárico [59, 61, 79, 80]. En 1955, Torrealba identifica triatominos y reporta a la enfermedad de Chagas como una zoonosis al detectar la infección en monos [81]. En 1956, en colaboración con un grupo de investigadores liderados por J.V. Scorza, J.F. Torrealba extiende sus estudios al cultivo de *T. cruzi* con sangre de chagásicos [71].

La Gaceta Médica de Caracas, destacó también los trabajos importantes del laboratorio de F. Pifano a partir de 1954, en particular sobre la exploración diagnóstica con hemocultivos, xenodiagnóstico e inoculación de animales de experimentación [51, 82]. Durante este período inicial de investigaciones sobre la enfermedad de Chagas, 1919 a 1970, ya citado, F. Pifano demuestra cómo la propia actividad experimental sobre una enfermedad en particular repercute sobre la formación de nuevas

instituciones científicas del país. Al respecto vale citar a Rafael Muci Mendoza¹⁴, sobre las contribuciones al desarrollo científico impulsado por F. Pifano [83]:

“... Pifano insistió en la creación de un Instituto de Medicina Tropical, sugerencia que se transforma en realidad durante el gobierno constitucional de Don Rómulo Gallegos. Se decreta su creación el 14 de octubre de 1947 iniciándose así, un glorioso capítulo del estudio de las enfermedades tropicales en Venezuela... Allí se disecan patologías “nstras” como la Schistosomiasis mansoni, amibiasis, Tripanosomiasis cruzi y rangeli, leishmaniasis tegumentaria y visceral, micosis profundas, parasitosis intestinales, accidentes por animales ponzoñosos, toxoplasmosis, toxocariasis y tantas otras que se traducen en libros e incontables trabajos científicos en revistas nacionales e internacionales.”

El maestro, J.J. Puigbó¹⁵, otro académico importante de este período pionero de las de investigaciones sobre la enfermedad de Chagas, describió también en la Gaceta Médica de Caracas, las principales contribuciones a la patología cardíaca de la Enfermedad [14, 23]. J.J. Puigbó cita en esos artículos de revisión, las contribuciones de pioneros nacionales de la anatomía patológica como J.A. O’Daly Sereille¹⁶ y R. Jaffé¹⁷, en el diagnóstico de la miocarditis en pacientes venezolanos, hasta llegar al grupo de B. Bruni Celli¹⁸ en 1959 con [84]:

“...una revisión que abarcó un lapso de cinco años, en 1.280 autopsias registran una frecuencia de cuarenta y dos casos -3,2%- de miocardiopatía chagásica crónica en el Hospital Vargas”

De igual forma, Puigbó destaca las contribuciones en 1968, junto a J.A. Suárez y otros colaboradores, sobre la frecuencia de la miocarditis en Venezuela [85].

¹⁴ Individuo de Número, Sillón IV

¹⁵ Individuo de Número, Sillón XL, 1997-2019

¹⁶ Individuo de Número, Sillón XXXIII, 1942-1992

¹⁷ Eminente patólogo alemán, 1895-1975, pionero de la Cátedra de Anatomía Patológica, UCV, junto al Dr. J.A. O’Daly S.

¹⁸ Individuo de Número, Sillón XV, 1965-2013

En ese mismo período inicial, explicó J.J. Puigbó, la forma como se crearon nuevas instituciones de apoyo a la investigación en Venezuela [14],

- *“Varios acontecimientos de gran trascendencia ocurrieron en la década de los 50 para lograr el desarrollo cardiológico en el país, los cuales tuvieron una repercusión muy positiva en el estudio y en los planes de investigación dedicados a la valoración de la enfermedad de Chagas en el país, estos fueron: La Sociedad Venezolana de Cardiología fue fundada en el año 1954. En 1957 -del 18 al 22 de noviembre de ese año y-, actúa como presidente de ésta, G. Morales Rojas y como secretario J. J. Puigbó, se realiza el Primer Congreso Venezolano de Cardiología en la ciudad de Caracas.”*
- *La Creación de la División de Enfermedades Cardiovasculares del MSAS. Esta fue creada en el año 1959. El Dr. José Ignacio Baldó, insigne neumonólogo, sanitarista integral, se desempeñaba como Médico Jefe del Departamento de Enfermedades Crónicas del MSAS, al cual se adscribió el Departamento de Enfermedades Cardiovasculares.*
- *La Unidad de Miocardiopatías del Hospital Universitario. Esta unidad fue creada en el año de 1981, teniendo como objetivos la investigación en el campo de las miocardiopatías en general y de la enfermedad de Chagas en especial. Como coordinador fue designado el Dr. Juan J. Puigbó y sus otros miembros integrantes son los doctores Hugo Giordano, Harry Acquatella, Claudia Suárez, José R. Gómez Mancebo, H. Casal, I. Mendoza e I. Combellas.*
- *El Grupo de Investigación de la Enfermedad de Chagas de la Universidad de los Andes. Este grupo constituido por los doctores Hugo A. Carrasco, Ernesto Palacios Pru, Cecilia de Scorza, Antonio Rangel, Jorge Inglessis, Carmen L. Sanoja, Cesar Molina y Abdel Fuenmayor, ha hecho contribuciones notables en la enfermedad de Chagas, siendo dos de ellas, dignas de mencionar: la cineangiografía del ventrículo izquierdo y la biopsia endomiocardiaca.*

La Gaceta Médica de Caracas publicó otras dos contribuciones importantes que dan cuenta de los hallazgos y avances durante este período inicial y subsiguientes, de los aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Chagas en Venezuela, por H.

Acquatella¹⁹ en 2003 [24], y de nuevo, J.J. Puigbó en 2001 [23]. En resumen, ambas publicaciones coinciden en su apreciación como punto referencial, *La Visión epidemiológica del estudio Belén-Carabobo, durante la década 1961-1971*. Puigbó concluye al respecto, lo siguiente:

- *“Los estudios epidemiológicos realizados (Belén, Carabobo, 1961-1971, permitieron establecer que la tasa de infección por el T. cruzi era muy elevada -47,3%- para esa época en el medio rural estudiado. La cardiopatía chagásica crónica fue el tipo etiológico dominante - 92,3%-. Se pudo establecer el seguimiento de la fase pre sintomática y establecer subgrupos de estabilidad aparente o de progresividad hacia la letalidad, la cual fue debida en general, a insuficiencia cardíaca o a muerte súbita. Se pudo establecer la existencia de patrones electrocardiográficos evolutivos. La mortalidad registrada en la década de estudios fue cerca del 10%. El perfil patológico encontrado correspondió al de la miocardiopatía crónica chagásica.*
- *Los avances más importantes que se han logrado son en la prevención, debido a la implantación de medidas de erradicación vectorial y en los cambios ambientales, el tratamiento con benznidazole en la fase aguda, y en la fase crónica la implantación de marcapasos, la medicación vasodilatadora, los anticoagulantes, y la medicación anti arrítmica -amiodarona- .”*

El investigador, H. Acquatella, dos años más tarde de la publicación de J.J. Puigbó [23], concluye lo siguiente [24],

- *La situación epidemiológica [de la enfermedad de Chagas] fue evaluada en 1961 en 1.210 habitantes en Belén-Carabobo, por Puigbó, 11. A su inicio 572 sujetos fueron seropositivos -47,3 -), y 198 -16,4 %- presentaban electrocardiogramas anormales. Se hizo diagnóstico de cardiopatía en 27,0 % de los sujetos seropositivos y 5,6% los seronegativos. La anormalidad más común fue el bloqueo de rama derecha con hemibloqueo de subdivisión*

¹⁹ Individuo de Número, Sillón XVI

anterior izquierda. Diez años más tarde en 1971 se reevaluaron 853 sujetos. La incidencia de cardiopatía fue de 10,2 %. Se observaron nuevos casos seropositivos en 15,8 % y seronegativos en 3,8%. En 10 años hubo 81 decesos entre 853 sujetos, de los cuales 43/81 -53%- correspondieron a miocardiopatía crónica. La tasa de mortalidad por miocardiopatía crónica fue de 5,0 % en 10 años -43/853 sujetos-, o de 0,5% por año para la población total.

- *La campaña de los años 1960 a 1980 logró disminuir drásticamente la seropositividad.”*

La influencia de estos tres precursores del estudio de la Enfermedad de Chagas, J.F. Torrealba, F. Pifano, y J.J. Puigbó, como formadores de una escuela de investigación médica en Venezuela en el período, 1934-1968, se puede apreciar en forma gráfica mediante el uso del algoritmo *Gephi*²⁰ de redes de conectividad, como lo muestra la Figura 4. En la gráfica también se observa como el Dr. J.F. Torrealba mantuvo una estrecha colaboración con el grupo del biólogo J.V. Scorza, así como aparece en casi todas sus publicaciones su indispensable colaboradora, Italia Ramos. Destaca también allí, en ese grupo de coautores, el futuro académico, O. Hernández Pieretti²¹.

En la Figura 4, es posible observar los nombres de discípulos de F. Pifano, entre ellos los distinguidos cardiólogos Alfonso y Guillermo Anselmi, y del eminente investigador G.A. Maekelt. De parte del grupo de J.J. Puigbó, en la Figura 4 resulta difícil leer en el racimo central de nombres a los coautores, pero allí están el futuro académico, C. Gil Yépez²², y los investigadores J.A. Suárez, J.R, Nava Rhode y J.A. Valero.

²⁰ <https://gephi.org/users/>

²¹ Individuo de Número, Sillón XIII, 1982

²² Individuo de Número, Sillón II, 1968

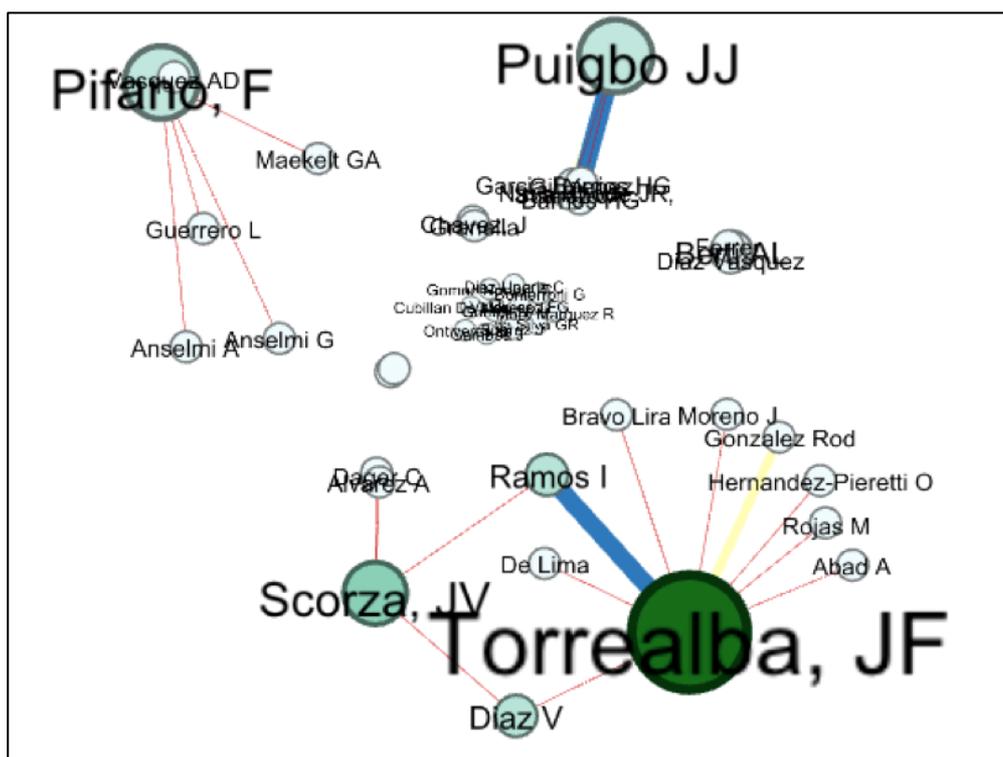


Figura 4. Red construida con el algoritmo *Gephi* basado en la Centralidad de Grado, que traza los vértices de autores y coautores de artículos sobre la enfermedad de Chagas, de los investigadores, J.F. Torrealba, F. Pifano, y J.J. Puigbó, entre 1934 y 1968. El tamaño y la intensidad del color verde de cada círculo denota la centralidad de grado de cada autor y es proporcional al número de publicaciones y colaboraciones como primer autor. Los enlaces en azul denotan la mayor frecuencia de colaboraciones del autor principal, en rojo significa solo una publicación en colaboración. El tamaño de los textos que designan los autores también está en proporción directa al número de trabajos publicados en colaboración de cada uno de los tres autores principales. En la parte central del gráfico aparecen como racimos tres grupos de autores no conectados entre sí, lo que se dificulta su lectura. Cada uno de ellos, sin embargo, se menciona en el texto principal de la sección correspondiente.

El algoritmo de *Gephi* también permite visualizar las redes que agrupan a los autores por los temas principales de investigación, tal como lo muestra la Figura 5. Allí es posible observar cómo durante ese período inicial de 1934 a 1968, el tema dominante fue la epidemiología, el diagnóstico clínico y de laboratorio, y la miocarditis en humanos, de la Enfermedad de Chagas. En la gráfica destacan de nuevo en un primer plano, los autores J.F. Torrealba, J.J. Puigbó y F. Pifano, y es posible distinguir

claramente los nombres de otros investigadores importantes como A. Anselmi, Hernández Pieretti, G.A. Maekelt, J.V. Scorza. Es también evidente como tema, el estudio de triatomino, así como la clínica de la enfermedad de Chagas agudo y del crónico.

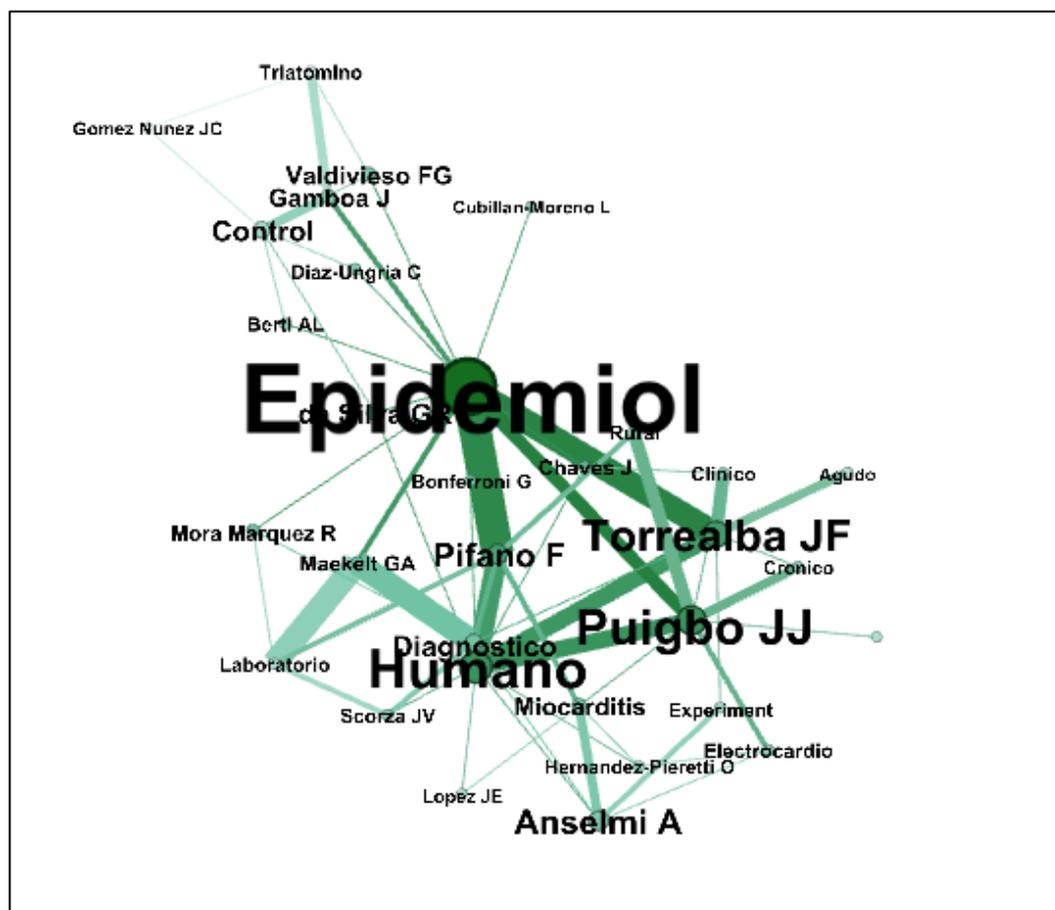


Figura 5. Red de enlaces –líneas en verde- entre nodos temáticos y autores venezolanos de trabajos publicados sobre la enfermedad de Chagas, entre 1934 y 1968. El grosor de cada enlace es proporcional al número de trabajos de colaboración con cada coautor.

3.2 Segunda Etapa, 1971-1987

3.2.1 Producción Científica General.

La figura 6 muestra un período de pocas publicaciones venezolanas registradas en PubMed, sobre la enfermedad de Chagas.

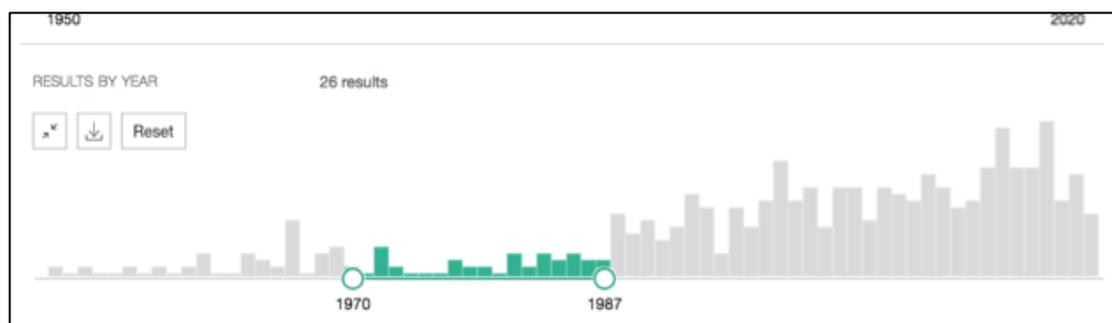


Figura 6. Patrón de publicaciones sobre la Enfermedad de Chagas por autores con afiliación a entidades académicas y de investigación en Venezuela, durante el período 1970-1987. Fuente PubMed.

Son diversas las causas que podrían explicar el decrecimiento en esta etapa, y una es la ya citada cobertura incompleta de revistas venezolanas en PubMed, compensada luego por las pesquisas adicionales explicadas en Métodos. Es por tal razón que de 26 trabajos de investigación de autores venezolanos que denota la Figura 6, el número total subió a 47 al incluir las otras referencias de varias revisiones bibliográficas ya citadas [1, 23, 24]. A continuación se explican los principales avances de esta etapa, de acuerdo a las siguientes categorías.

3.2.2 Cardiopatología de la enfermedad de Chagas.

En esta segunda etapa según el patrón bibliográfico ya explicado en Métodos, destaca la descripción del curso clínico y patológico de la enfermedad chagásica por el grupo de J.J. Puigbó a partir de 1977. Los respectivos autores estudiaron 235 pacientes chagásicos y describieron las manifestaciones cardiológicas de las tres fases, aguda, crónica, y latente [86]. Destacan entre 1980-1983, los estudios de ecocardiografía bidimensional del grupo de H. Acquatella [87-89] y luego, en 1985, un trabajo similar con otros autores como I. Combellas, J.J. Puigbó, F. Tortoledo y J.R. Gómez [90]. Con J.J. Puigbó y H. Acquatella figuran otros nombres con significativas contribuciones a la cardiología venezolana, tales como I. Mendoza, N. Arreaza, C. Suárez, F. Moleiro,

H. Casal, J. Giordano, R. Valecillos, E. Hirschhaut y J.F. Pérez [91, 92], I Boccalandro, J.M. Aparicio [86] y N. Beer [93]. También son importantes otros trabajos sobre el tratamiento de arritmias en la enfermedad de Chagas por, R. Jaén, A. Bello y A. Naime en 1972 [94].

De las más destacadas contribuciones al estudio de la enfermedad de Chagas durante esa etapa destacan de igual forma las del grupo de H.A. Carrasco y colaboradores, entre 1982-1983, sobre la detección temprana de miocarditis mediante la combinación de métodos como electrocardiografía, ecocardiografía, y cineangiografía, [95-99], así como su reporte en 1985, sobre la expectativa de vida de los pacientes chagásicos [100]. En ese mismo año aparece un trabajo del mismo grupo de H.A. Carrasco sobre el tratamiento de las arritmias de chagásicos con daño cardíaco, a base de disopiramida y amiodarona [101]. El autor, W. Mosca y su grupo reportan en 1985, la compleja respuesta inmune de chagásicos en un estudio longitudinal de un año [102].

3.2.3. Antígenos, Laboratorio, y Respuesta Inmune

En la segunda etapa de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas también surgieron nuevos métodos de diagnóstico serológico como producto de la evolución de los trabajos pioneros de G. A. Maekelt en los años cincuenta y sesenta [54, 57]. En 1976, R.M. Hübsch y colaboradores reportan en pacientes chagásicos la detección de auto anticuerpos contra el tejido cardíaco [103], y luego esta observación se confirma en 1985 mediante un estudio longitudinal de un año sobre la respuesta humoral y tisular de chagásicos, por W. Mosca, en colaboración de su grupo con la propia R. Hübsch [102].

Otro desarrollo importante en el campo de la serología chagásica fue la demostración del grupo de R. Rangel-Aldao²³, en 1987, sobre la traducción de proteínas *in vitro*, que corresponden a una variedad de antígenos comunes a las formas infectivas y no infectivas del *T. cruzi*, reconocidos con alta sensibilidad por sueros de chagásicos de distintas latitudes de América Latina [104]. Un año antes, en 1986, el grupo de R. Rangel-Aldao en colaboración con el laboratorio de R. Piras, demostró como los biomarcadores moleculares pueden distinguir las formas infectivas de las no infectivas del parásito [105].

En los trabajos de laboratorio sobre *T. cruzi*, en 1976, J.A. O'Daly Carbonell publicó un interesante estudio que demostró cómo es posible producir *in vitro*, en un medio sintético [106], la diferenciación celular de las formas epimastigotas, de crecimiento exponencial, en trypomastigotes indistinguibles morfológicamente e igualmente infectivos que los metacíclicos. La clave estuvo en suplementar el medio de cultivo de los epimastigotes con proteínas fraccionadas de suero fetal [107, 108]. En este sentido, J.A. O'Daly se adelantó a los trabajos sobre metaciclogénesis *in vitro*, también en un medio de cultivo definido, a base de orina artificial de triatomino, del investigador V.T. Contreras y colaboradores en 1985 [109]. Ahora sabemos, desde 1990, que la orina de triatomino contiene AMP cíclico, como fue demostrado por el trabajo de R. Montoreano y colaboradores [110]. El AMP cíclico es la molécula señalizadora de la inducción de epimastigotes en trypomastigotes, tal como lo definieron de manera independiente en 1988, los grupos de R. Rangel-Aldao en el BIOMED [111], y S. Goldenberg en la Fundación Oswaldo Cruz de Río de Janeiro [112].

²³ Invitado de Cortesía de la Academia Nacional de Medicina

3.2.4 Epidemiología y Control de Vectores

En epidemiología el grupo de H. Acquatella produjo entre 1983 y 1985 dos artículos sobre el control por insecticidas de triatomas en el Estado Guárico en 1983 [113]. Más tarde, en 1985, demuestran estos autores la eficacia de la campaña nacional de veinte años contra la enfermedad de Chagas mediante la evaluación clínico, serológica, y electrocardiográfica del distrito Roscio del Estado Guárico como ejemplo de control en una zona híper endémica [114].

Los trabajos de M.D. Feliciangeli y J.E. Rabinovich, sobre el control biológico del *Rhodnius prolixus* [115-117] en 1972-1977, merecen especial atención como pioneros de este abordaje preventivo en Venezuela. En 1972, M.D. Feliciangeli y R. M. Hübsch, demostraron la eficacia de la esterilización tripanomicida del *R. prolixus*, con derivados de la aziridina [117, 118]. Luego, en 1973 y 1977, el grupo de M.D. Feliciangeli en colaboración con J.E. Rabinovich reportaron el hallazgo de la infección natural de los huevos de *R. prolixus* por parásitos endofágicos [115, 116].

3.2.5 Redes de Conectividad, 1971-1987

La Figura 7 ilustra la red de conectividad de los principales autores y coautores de esta segunda etapa de investigaciones en la Enfermedad de Chagas, así como los temas principales que coparon los avances médicos y científicos de casi dos décadas, 1971-1987.

La red que muestra la Figura 7 permite visualizar con rapidez la influencia o conectividad de cada autor, representada esta mediante vértices, conexiones o enlaces a los distintos colaboradores de cada grupo de investigación, que en su conjunto forman una red de investigaciones sobre la enfermedad de Chagas en un período de tiempo determinado. Los nombres de autores repetidos pero de menor tamaño corresponden a

coautorías en otras publicaciones con distintos grupos de investigación. Los óvalos sombreados destacan las principales categorías investigación.

Como ejemplos de múltiple presencia en la red de la Figura 7, destacan los nombres de H. Acquatella y JJ. Puigbo en publicaciones de N. Arreaza e I. Mendoza, respectivamente, como primeros autores, entre otros ejemplos. También ocurre lo mismo con el grupo liderado por H.A. Carrasco y sus distintos colaboradores, así como en R. Rangel-Aldao entre varios grupos de coautores.

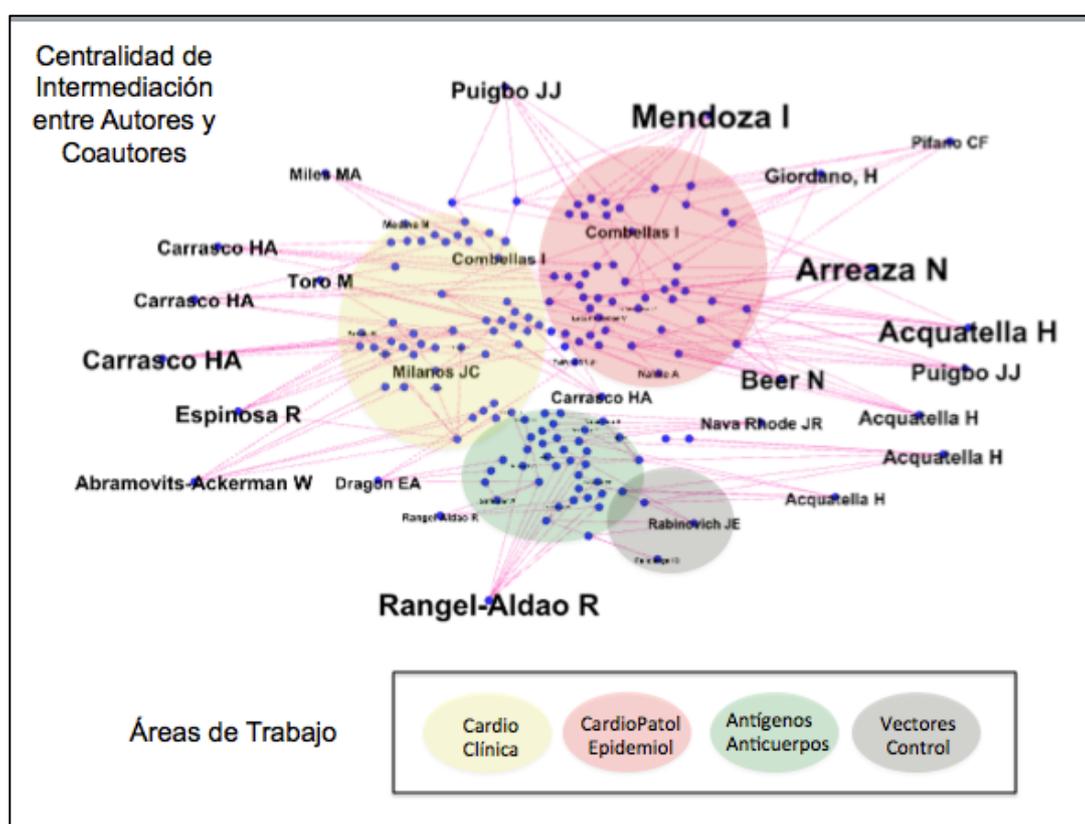


Figura 7. Red de conectividad de autores y coautores venezolanos de artículos sobre la Enfermedad de Chagas en 1971-1987. Los puntos azules representan los nodos de la red y las líneas rojas son los enlaces entre autores y coautores. El tamaño de cada nombre es proporcional al número de publicaciones y colaboraciones. La repetición de autores se debe al grado de centralidad de intermediación como autores principales, o como colaboradores de otros grupos. Los óvalos sombreados corresponden a las distintas categorías de investigación.

La comparación de esta red con la del período anterior, 1950-1969, ilustradas en las Figuras 4 y 5, denota, en primer lugar, un mayor grado de complejidad en esta

etapa tanto de autores principales como coautores, así como la expansión e integración entre las diversas categorías del estudio de la Enfermedad de Chagas. En la Figura 4 del período anterior, por ejemplo, sobresalen apenas tres autores principales, en este orden, J.F. Torrealba, F. Pifano, y J.J. Puigbó, además de J.V. Scorza, sin vínculos o líneas que los conecten entre sí. La gráfica de la Figura 4 de aquella etapa germinal, también muestra a los respectivos coautores como discípulos, apenas visibles en el gráfico por la estrecha relación entre ellos y sus autores principales. También destacan allí en forma aislada y poco visible, distintos investigadores cuyas líneas de trabajo ya fueron citadas en la primera etapa, 1950-1969.

La Figura 5 muestra cómo el tema principal de aquella etapa inicial lo acapara la epidemiología y el diagnóstico electrocardiográfico de la enfermedad, con nombres ilustres asociados al estudio de la miocarditis chagásica, además de los pioneros J.F. Torrealba, F. Pifano y J.J. Puigbó, los de A. Anselmi y O. Hernández Pieretti. En menor grado destaca el diagnóstico de laboratorio por G.A. Maekelt, y el control de vectores, con Valdivieso y Gamboa. La conexión central de ese período anterior es muy fuerte entre la epidemiología, y el diagnóstico clínico-electrocardiográfico.

La red que muestra la Figura 7, en contraste con las de las figuras 4 y 5, demuestra la sucesión de nuevos actores en las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas, como H. Acquatella y H.A. Carrasco en roles principales del campo clínico-cardiológico, junto a maestros como J.J. Puigbó y F. Pifano, y un sinnúmero de nuevos primeros autores y colaboradores que, en años subsiguientes tomarían también un rol de liderazgo en la cardiología venezolana, entre ellos nombres como I. Mendoza, N. Arreaza, J.R. Nava-Rhode, I. Combellas, E. Hirschhaut, N. Beer, I. Marsiglia, y H. Giordano, entre otros. De igual forma es también evidente en la Figura 7 como el total de las contribuciones de esos autores confluyen en dos zonas claramente demarcadas,

pero que apenas se tocan -sombreadas en el gráfico en amarillo y rosa- sobre el tema de la cardiología y la cardiopatología de la enfermedad de Chagas.

La cartografía temática también ilustra el aumento en dos campos complementarios al estudio de la enfermedad de Chagas en Venezuela, el control de vectores -sombreado en gris- con nombres como M.D. Feliciangeli y J.E. Rabinovich; así como la serología chagásica y la introducción de nuevas tecnologías como la traducción *in vitro* de antígenos de *T. cruzi*, por el grupo de R. Rangel-Aldao, y la demostración del fenómeno de autoinmunidad hacia el tejido cardíaco, por R. M. Hübsch y W. Mosca [102, 103].

3.3 La Tercera Etapa, 1988-1997

3.3.1 Producción científica general.

El patrón de publicaciones de esta etapa, extraído de la base de datos PubMed se muestra en la Figura 8 e ilustra el aumento considerable del número de artículos anuales de autores venezolanos, con relación a los de la etapa inmediatamente anterior. Las 77 publicaciones de esta década suben luego a 86 mediante una segunda búsqueda específica de cada autor o coautor venezolano en particular, para un total de 8,6 artículos anuales, en claro contraste con los 2,76 resultantes de 47 artículos en 17 años de la etapa precedente. Este aumento en productividad en parte se explica por la mayor proporción de artículos venezolanos en revistas indizadas de alto impacto cuantitativo [4], que resultará cada vez mayor en las siguientes dos etapas de las publicaciones sobre la enfermedad de Chagas, como se puede apreciar en la Figura 8 – sombreado en gris-. Este hecho es producto de una época de mayor actividad de la investigación en ciencias biológicas de Venezuela [119].

En la década 1988-1997 se profundizan las investigaciones en la exploración clínica y cardiológica de la enfermedad de Chagas en Venezuela, mediante la combinación de la electrocardiografía, ecocardiografía y patología de la miocarditis chagásica, con trabajos de alto impacto internacional de varios grupos de investigadores bajo el liderazgo de investigadores como H. Acquatella [120, 121], H.A. Carrasco [122, 123], D.F. Dávila [124, 125] e I. Mendoza [126, 127]. Emerge en esta etapa un nuevo grupo de investigación terapéutica de la enfermedad de Chagas, liderado por J.A. Urbina, con modelos experimentales para el desarrollo de nuevos tripanocidas que inhiben la biosíntesis del ergosterol del *T. cruzi*, como el ketoconazol y la terbinafina [128, 129].

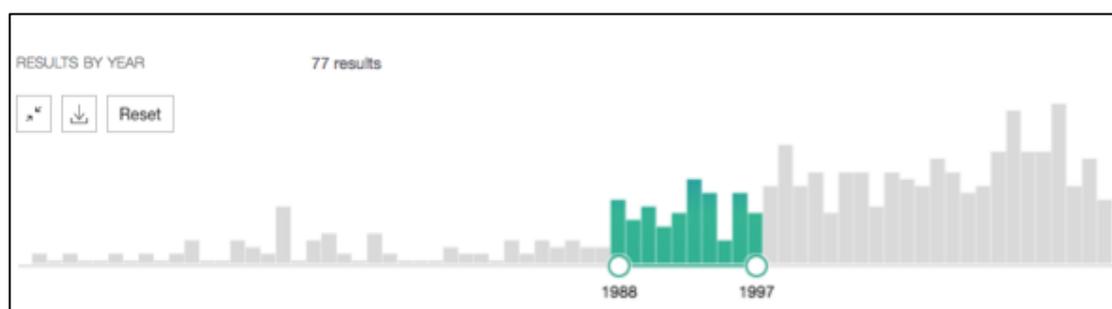


Figura 8. Patrón de publicaciones sobre la enfermedad de Chagas por autores con afiliación a entidades académicas y de investigación en Venezuela, en el período 1988-1997. Fuente PubMed.

El campo que experimenta el mayor crecimiento, sin embargo, aparte del cardiológico, es el del diagnóstico serológico y la respuesta inmune de los pacientes con la enfermedad de Chagas. En este tema sobresalen los trabajos sobre antígenos recombinantes del grupo de R. Rangel-Aldao [130, 131], y la confirmación por el grupo de J.L. Ávila de los trabajos previos de R.M. Hübsch [103] sobre la respuesta autoinmune en pacientes chagásicos [132]. Otra observación importante en este campo es la de J.A. O'Daly Carbonell y colaboradores, sobre la reactividad de antígenos de *T. cruzi* y *T. rangeli* en pacientes chagásicos [133]. En las pruebas de laboratorio para

confirmar el diagnóstico y las alteraciones bioquímicas de la enfermedad de Chagas, destacan los trabajos del grupo de J.L. Burguera y H.A. Carrasco complementan el diagnóstico clínico y electrocardiográfico de la miocarditis chagásica [134].

En el control de vectores, destacan diversos autores como J.V. Scorza con sus estudios sobre *Triatoma maculata* [135], así como los trabajos del grupo de M.D. Feliciangeli y J.E. Rabinovich sobre *R. prolixus* en hogares rurales de Venezuela [136]. De igual forma son relevantes los trabajos encabezados por González-Tellez sobre las variables psicológicas de los habitantes de casas infestadas con triatominos [137].

3.3.2 Cardiopatología

En 1990 el grupo de H. Acquatella describe en detalle los avances de la aplicación Doppler en el estudio de la disfunción y cardiomegalia chagásica. La modalidad Doppler es capaz de cuantificar la regurgitación aurículoventricular como causante de buena parte de la sintomatología clínica de la enfermedad. Al respecto concluye este trabajo, lo siguiente [121]:

“Las anomalías Doppler y la evaluación ecocardiográfica bidimensional del tamaño ventricular y auricular y la fracción de eyección proporcionan al médico en ejercicio valiosa información diagnóstica.”

El investigador H. Acquatella, desde 1983, ha sido un pionero de la ecocardiografía bidimensional en el estudio de la miocarditis [87, 138]. H.A. Carrasco en 1990, junto a un nutrido grupo de investigación, combina la cineangiografía ventricular izquierda, electrocardiografía, la medición Holter, y la hemodinamia, en medio millar de chagásicos, para determinar el daño cardíaco y la complejidad de las arritmias ventriculares. Concluyen los autores que [122]:

“El daño miocárdico -especialmente la dilatación del ventrículo izquierdo- fue el factor clínico más importante relacionado con la presencia de arritmias ventriculares complejas.”

Este trabajo lo complementan los referidos autores en 1994 con un estudio longitudinal de 15 años y explican cómo el [139]:

“...análisis de supervivencia demostró que la presencia de arritmias ventriculares complejas - Lown III, IV- aumentó la mortalidad significativamente -P <0,01- solo en pacientes con una fracción de eyección superior a 0,29. Por tanto, la preservación de la función miocárdica es la medida capital en el tratamiento de los pacientes chagásicos crónicos.

Otro desarrollo importante de esta etapa estuvo a cargo de un grupo encabezado por I. Mendoza quien describe en 1994, los criterios de consenso sobre el tratamiento de arritmias ventriculares en la enfermedad de Chagas [127]. En 1995, el equipo de D.F. Dávila estudia las anomalías del sistema nervioso simpático mediante la medición de la noradrenalina plasmática en pacientes seropositivos chagásicos previamente estudiados por cateterismo cardíaco, en caso de ser sintomáticos. Los resultados indicaron que [140]:

“En la enfermedad cardíaca de Chagas, como en la mayoría de las otras enfermedades cardíacas, la activación del sistema nervioso simpático es un fenómeno tardío y compensatorio. En otras palabras, es muy probable que la activación simpática esté relacionada con el deterioro progresivo de la función ventricular izquierda.”

3.3.3 Antígenos, Laboratorio, y la Respuesta Inmune

Los trabajos del grupo de J.L. Ávila²⁴ copan la escena de esta etapa entre 1988 y 1992, demostrando en pacientes chagásicos la presencia de anticuerpos IgG y IgM contra epítomos glucosídicos de *T. cruzi* y *Leishmania*, del tipo galactosil-alfa, 1-3, galactosa [141]. Aparte de la utilidad diagnóstica de este resultado es probable, como expresan los autores, que tales anticuerpos formen parte de la respuesta inmune específica contra los tripanosomátidos [142]. En 1992, J.L. Ávila relacionó estas observaciones sobre los epítomos galactosil-alfa, 1,3 galactosa con el mecanismo de

²⁴ Invitado de Cortesía de la Academia Nacional de Medicina, 1993-1999

autoinmunidad que se presenta en la enfermedad de Chagas confirmando así el trabajo de R.M. Hübsch y colaboradores en 1976 [103]. En este sentido, explica J.L. Ávila, que [132]:

“...las relaciones muy específicas entre el huésped y el parásito que existen solo en la enfermedad de Chagas pueden explicar el daño particular del tejido nervioso periférico que se observa en las etapas agudas o crónicas de esta enfermedad. Esta especificidad podría depender de la invasión de los ganglios autónomos por los trypomastigotes de T. cruzi y de la modificación de las estructuras de la superficie de las células nerviosas por algunos de los diversos mecanismos de mimetismo molecular adquirido.”

En 1993, el grupo de J.L. Ávila demuestra la presencia de otro inmunógeno importante de la enfermedad de Chagas crónica, un galactocerebrósido, en especial en aquellos pacientes con sintomatología cardíaca o de nervios periféricos [143]. Los hallazgos sobre autoanticuerpos en pacientes chagásicos los confirma el grupo de J.L. Ávila en 1996 [144].

En el área de antígenos de *T. cruzi*, y la respuesta inmune en la enfermedad de Chagas en su fase crónica, destacan por igual los trabajos del grupo de J.A. O'Daly Carbonell²⁵, entre 1990 y 1994. Los autores demuestran como *“la liberación de antígenos inmunosupresores potentes del trypomastigoto induce el nuevo estado de supresión”* en animales de experimentación [145]. Este trabajo complementa las observaciones previas sobre el fenómeno de autosupresión inmune en modelo experimental murino de la enfermedad de Chagas, por el Grupo de O'Daly en 1984 [146]. En 1994, J.A. O'Daly Carbonell y su equipo de investigación estudian en detalle la composición antigénica de las proteínas de superficie de *T. cruzi* y *T. rangeli*, y su reactividad ante sueros chagásicos de pacientes con miocardiopatía. Los autores, sin

²⁵ Individuo de Número, Sillón XXIII

embargo, reportan que no hubo correlación alguna con el título de anticuerpos, ni patrón particular que distinguiera la respuesta ante ambos parásitos [133]:

“Varios antígenos de T. cruzi y T. rangeli fueron reconocidos por sueros de controles sanos y de pacientes con otras enfermedades tropicales endémicas en Venezuela. En general, nuestros resultados sugieren que la respuesta inmune humoral a los antígenos tripanosomales es compleja y ningún antígeno puede ser el factor determinante en la patogenia de la miocardiopatía chagásica.”

En 1988-1989 el grupo de R.M. Hübsch en colaboración con R. Rangel-Aldao, y R. Gusmao de la OPS en Venezuela, publican dos trabajos sobre una prueba rápida de alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas en fase crónica. La técnica se basa en microgotas sobre nitrocelulosa -Dot-ELISA- con una mezcla de antígenos de epimastigotes fijados con formalina, llamada antígeno integral. Los resultados con 140 sueros normales, y de un centenar de chagásicos con miocardiopatía, dieron una especificidad del 100% cuando no se incluyeron sueros de leishmaniasis. En un estudio comparativo con métodos serológicos convencionales, el Dot-ELISA con antígeno integral arrojó un resultado de copositividad y conegatividad de 0.979 y 0.986 respectivamente [147].

En una segunda publicación en 1989, el método de R.M. Hübsch y colaboradores, se probó en cuatro comunidades rurales de los estados Zulia y Cojedes, con una seropositividad de 15.6% en mayores de 15 años, en Zulia. En el estado Cojedes, la positividad fue mucho mayor en los de 15 años, 51,65%. En comparación con los métodos convencionales, las pruebas de campo del Dot-ELISA resultaron tener una copositividad y conegatividad del 100% y 95%, respectivamente. Los autores sugieren que el método [148]:

“..podría ser una alternativa práctica para los estudios seroepidemiológicos de la enfermedad de Chagas en regiones subdesarrolladas.”

En 1993, un trabajo encabezado por T. Abate, del grupo de R. Rangel-Aldao, publica por primera vez en Venezuela el clonamiento de un antígeno específico para las formas infectivas de *T. cruzi*, capaz de reaccionar selectivamente con anticuerpos de pacientes chagásicos [130]. Este trabajo confirma uno previo de M.J. Levin y colaboradores en 1991, el cual abre el nuevo campo de diagnóstico de la enfermedad de Chagas, basado en antígenos recombinantes, producto de un consorcio iberoamericano de investigadores bajo la coordinación de R. Rangel-Aldao, del Programa Iberoamericano de Biotecnología, CYTED [149]. Los autores de este trabajo, investigadores de Argentina, Brasil, España y Venezuela, concluyen que [131]:

“Los resultados sugirieron que la principal ventaja de utilizar péptidos clonados para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas crónica residía en sus propiedades inmunorreactivas altamente específicas.”

3.3.4 Desarrollo de Nuevos Tratamientos

En esta etapa, a partir de 1988 hasta 1997, los trabajos del grupo de J.A. Urbina demuestran los efectos tripanocidas de inhibidores del metabolismo del ergosterol, como el ketoconazol en cultivos de *Trypanosoma cruzi* [129, 150, 151]. Esta promisoriosa línea de investigación sobre nuevos agentes terapéuticos contra el agente vector de la enfermedad de Chagas, continuaría en la década siguiente hasta dar sus frutos con la demostración *in vivo* del poder tripanocida de los inhibidores de la biosíntesis del ergosterol, en la cura de modelos murinos de la enfermedad de Chagas [152].

3.3.5 Control de Vectores

El grupo de M.D. Feliciangeli y J.E. Rabinovich en 1995, determinan la densidad de *Rhodnius prolixus* en viviendas rurales del estado Cojedes, y reportan cifras de “capturabilidad” de vectores que variaron según el tamaño y la visibilidad de los insectos domésticos [136]:

“...desde el 11,2% en la etapa II del desarrollo hasta el 38,7% en los adultos... La capturabilidad en la pared de palma fue mayor que la de los techos o paredes de barro, aumentando de 1.3% y 3.0% en la etapa II a 13.4% y 14.0% en adultos, respectivamente.”

En el mismo estado Cojedes, un artículo encabezado por S. González-Tellez, en 1990, explicó las condiciones psicológicas que significa vivir en ese tipo de viviendas rurales, donde un grupo social mayoritario de hasta 55% está más expuesto [137]:

“...al reinicio del ciclo de transmisión de la enfermedad debido a la existencia de un mayor número de condiciones negativas, objetivas y subjetivas, asociadas a la vivienda inconclusa.”

Ese estudio en Cojedes tuvo consecuencias sociales de tipo práctico pues produjo un cambio substancial en la política de vivienda rural del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, ya que permitió el surgimiento del programa, MIVICA, Mejoramiento Integral de la Vivienda Campesina, para el mejoramiento de la vivienda con materiales locales y con participación comunitaria y familiar. Más tarde sirvió de modelo para los programas similares de vivienda campesina en otros países latinoamericanos como Paraguay, Bolivia, El Salvador y Guatemala²⁶.

Ese mismo año de 1990, R. Briceño-León explica los detalles y alcance de su experiencia hasta ese entonces, sobre los aspectos sociales de la enfermedad de Chagas,

²⁶ R. Briceño-León, comunicación al autor.

en su libro, *La Casa Enferma*, que tendría carácter predictivo sobre la transmisión urbana de la enfermedad en el presente siglo [153]:

“Los movimientos de poblaciones afectan en distintas direcciones la transmisión de la enfermedad: primero cuando el campesino se mueve hacia una nueva zona donde deforesta y limpia el campo buscando tierra para sembrar, le invade el terreno al vector, quien pierde sus fuentes de alimentación y las va a buscar en la vivienda del hombre; segundo, cuando el campesino se traslada con su familia de un lugar a otro y lleva sus pertenencias, traslada muchas veces entre los enseres el vector de la enfermedad que va a domiciliarse en nuevas zonas; y tercero, cuando emigra hacia las ciudades o hacia zonas no-endémicas puede ser él mismo un transmisor del parásito, sea a través de la infección de un vector no contaminado, sea por vía de sangre donada. Por último, existe también la posibilidad de que los habitantes urbanos viajen hacia zonas endémicas y contraigan allí la enfermedad.”

Otra contribución importante al estudio del vector de *T. cruzi* en Venezuela, se reportó en 1994 por la investigadora francesa M. Harry, en colaboración con J.V. Scorza, al demostrar la heterogeneidad morfológica de *R. prolixus* proveniente de los Llanos y de los Andes venezolanos [154].

La enfermedad de Chagas como zoonosis en zonas urbanas fue reportado por L. Herrera, S. Urdaneta-Morales y C. de Scorza en 1992 y 1996, al observar cómo el marsupial *Didelphis marsupialis* es un [155, 156]:

“...reservorio primario de T. cruzi, en el establecimiento de focos de la enfermedad de Chagas en Caracas y otras ciudades latinoamericanas.”

Este grupo de investigadores, S. Urdaneta-Morales y L Herrera, extienden sus estudios de reservorios peridomésticos y domésticos de la enfermedad de Chagas hacia roedores como *Rattus rattus* en 1997 [157].

3.3.6 Redes de Conectividad, 1988-1997

La Figura 9 muestra las relaciones de una red de autores de 70 artículos clave sobre la enfermedad Chagas, basada en la centralidad de intermediación, determinada por el algoritmo Gephi, de 40 primeros autores como nodos principales y los correspondientes enlaces o vértices de 270 coautores venezolanos entre 1988 y 1997.

En esta red de la Figura 9 cabe mencionar en Cardio Patología, a los grupos de H. Acquatella, H.A. Carrasco, I. Mendoza, D. F. Dávila, y varios otros como E. Palacios-Pru, H. Parada, A.J. Fuenmayor, F.W. Torres, A. Castellanos, A. Payares, y C. Gómez de Pereira. En el desarrollo de nuevos Tratamientos, es clara la preponderancia del grupo de J.A. Urbina. En antígenos predominan los grupos de J.L. Ávila, J.A. O'Daly Carbonell, R.M. Hübsch, T. Abate, M.J. Levin, estos tres últimos conectados al grupo de R. Rangel-Aldao. En los estudios de Laboratorio, predominan J.L. Burguera, W. Mosca, M. Burguera, A.J. Matousek Abel de la Cruz. En Control de vectores, el espacio principal es del grupo de J.E. Rabinovich y M.D. Feliciangeli, J.V. Scorza, González-Téllez, L. Herrera, y S. Urdaneta Morales.

Lo interesante de estas relaciones, además de destacar a las figuras líderes, es la visualización de toda una generación de investigadores, tanto autores principales como colaboradores en cada una de las categorías, que a futuro tendrán una influencia decisiva en el desarrollo de la medicina y las ciencias biológicas en Venezuela.

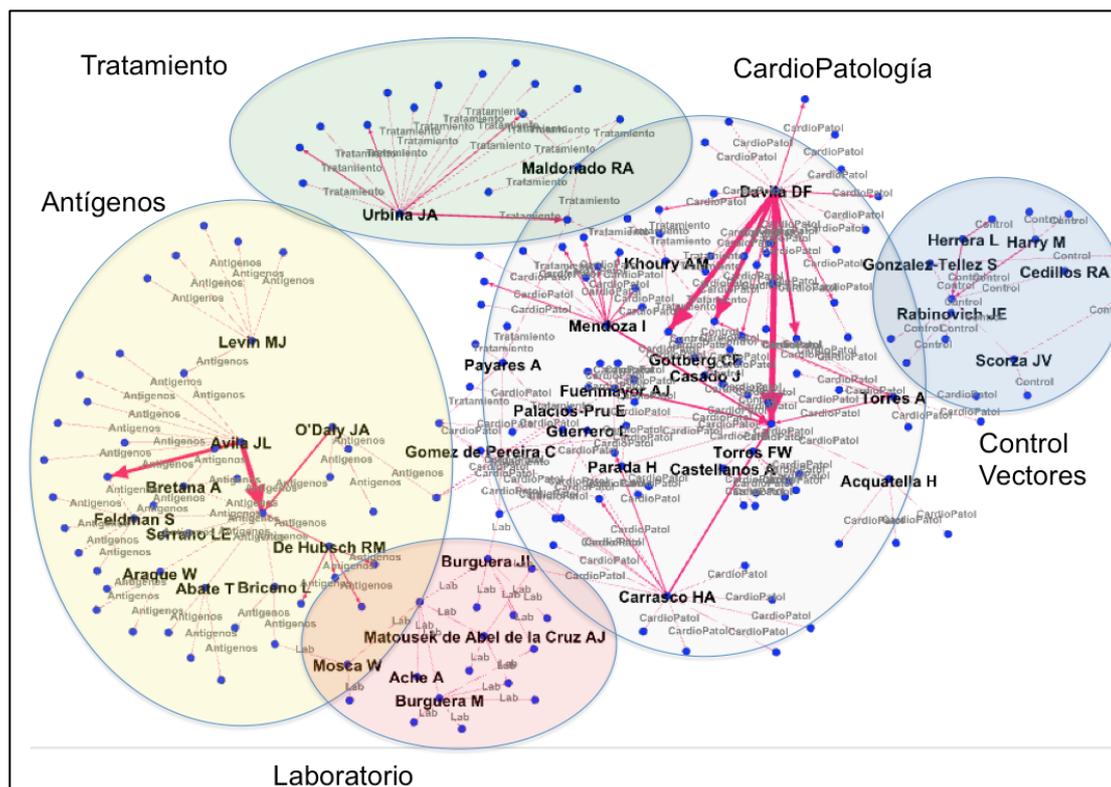


Figura 9. Red de conectividad Gephi según la Centralidad de Intermediación, de autores y coautores venezolanos, en publicaciones sobre la enfermedad de Chagas del período 1988-1997. Los puntos azules representan los nodos de la red de autores, y los enlaces se resaltan en rojo. El tamaño de cada nombre es proporcional al número de coautores del primer autor, los nombres repetidos de menor tamaño corresponden a coautorías del primer autor en otras publicaciones del mismo grupo de investigación. Los óvalos sombreados destacan las principales categorías de investigación. Las flechas de los enlaces denotan la direccionalidad de las relaciones entre el autor principal de una publicación, sus coautores y categorías de investigación.

3.4 Cuarta Etapa, 1998-2012

3.4.1 Producción Científica General

En la base de datos PubMed de esta etapa aparecen 172 artículos en la Figura 10, de las cuales 144 cumplen con el criterio de selección de investigadores venezolanos con trabajos en pacientes chagásicos, o en vectores del agente transmisor, así como en animales de experimentación y pruebas de laboratorio con técnicas sofisticadas de análisis serológico, bioquímico, farmacológico, o genómico, entre otras. En esta etapa

hubo un estallido de publicaciones sobre seis temas principales los cuales se distribuyen de forma proporcional como se ilustra en la Figura 11. Estas categorías de investigación corresponden a la Cardiopatología, la Epidemiología, Tratamientos experimentales, Epidemiología, Antígenos, Pruebas de Laboratorio, y Control de Vectores.

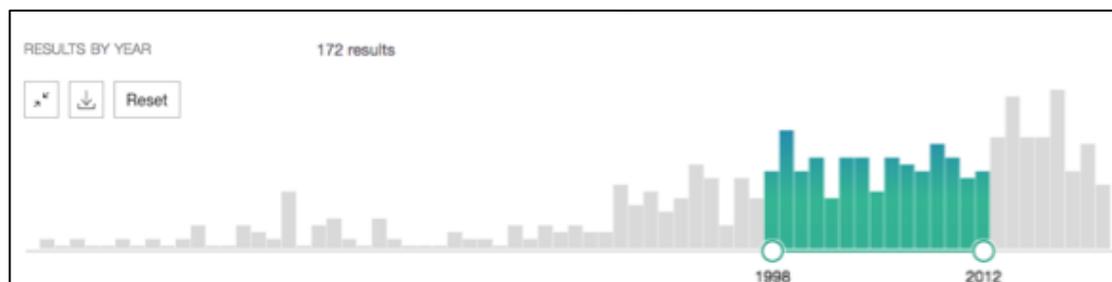


Figura 10. Patrón de publicaciones sobre la Enfermedad de Chagas por autores con afiliación a entidades académicas y de investigación en Venezuela, en el período 1998-2012. Fuente PubMed.

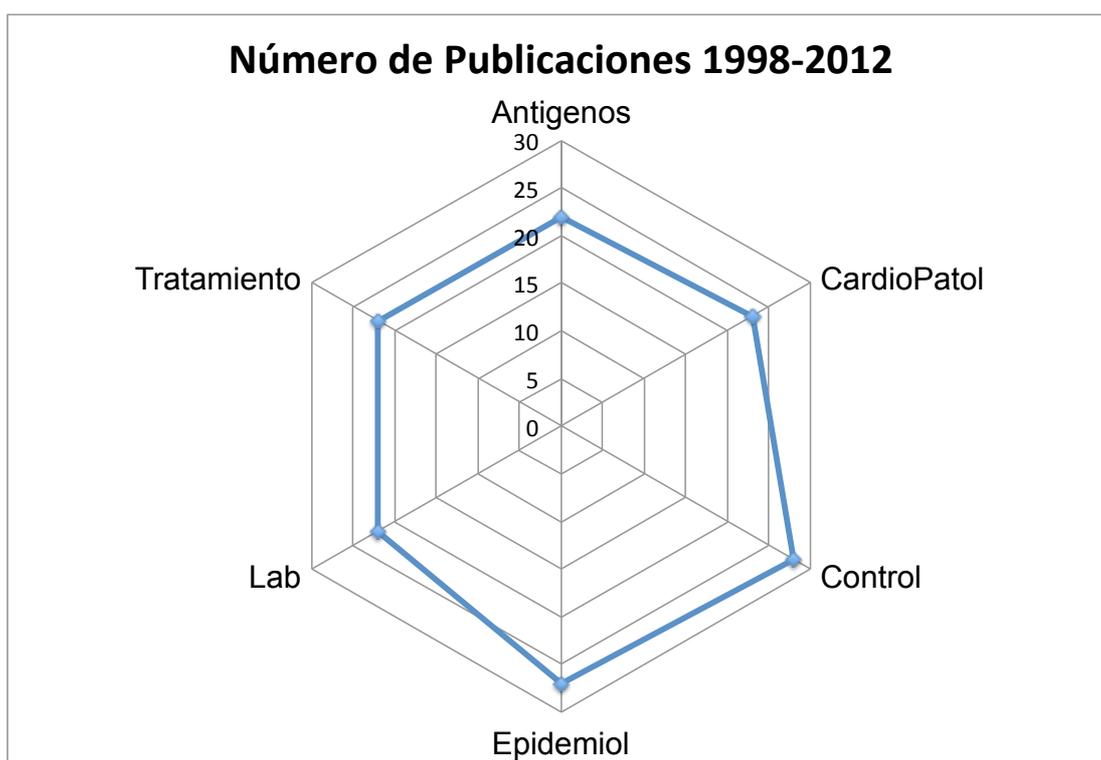


Figura 11. Distribución del Número de Publicaciones de Autores Venezolanos, según el tema principal de investigación relacionado con la enfermedad de Chagas, de un total de 144 seleccionadas del período 1998-2012. Fuente, PubMed.

3.4.2 Cardiopatología

En Cardiopatología se acentúa el liderazgo de grupos como los de H. Acquatella, entre 1998 y 2008, con los avances más recientes para ese entonces sobre la miocardiopatía chagásica crónica [158, 159], ecocardiografía bajo estrés [160], el tratamiento de la cardiomegalia chagásica [161], así como la predicción mediante ecocardiografía Doppler de la morbilidad y mortalidad de origen cardíaco [162, 163].

El investigador, H. Acquatella, en una extensa revisión sobre los avances de cardiopatología de la enfermedad de Chagas en 2003, publicada en la Gaceta Médica de Caracas, resume sus contribuciones de esta manera [24] :

“Como contribuciones de nuestro grupo se señalan la utilidad de la ecocardiografía Doppler en estimar la severidad de la disfunción sistólica y diastólica, el diagnóstico no-invasivo de la lesión apical y otras lesiones segmentarias ventriculares, la presencia de disfunción endotelial coronaria, la respuesta miocárdica atenuada cronotropa e inotropa al estímulo adrenérgico por dobutamina, y el uso de enalapril en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca chagásica con aparente mejoría de la supervivencia.”

Entre 1999 y 2012, el grupo de D.F. Dávila produce importantes contribuciones sobre la enfermedad cardíaca y el sistema nervioso central [164-166], así como la descripción de la respuesta autoinmune en la etiopatología cardíaca y neural de la enfermedad de Chagas [167]. En 2008, D.F. Dávila y colaboradores ensayan el uso de bloqueadores beta en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca chagásica [168]. Otros autores encabezados por E. Alvarado-Tapia producen contribuciones sobre la miocardiopatía chagásica aguda [169] y las arritmias ventriculares inducidas por adenosina en la enfermedad de Chagas experimental [170]. En 2004, J.A. Octavio²⁷ en

²⁷ Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de Medicina, Puesto 44

colaboración con F. Moleiro y otros coautores estudian por primera vez el perfil de frecuencia cardíaca circadiana en pacientes con enfermedad de Chagas [171].

3.4.3 Antígenos y la Respuesta Inmune

En esta etapa continúan los reportes del grupo de J.L. Ávila, entre 1998-1999 sobre la presencia en sueros chagásicos de anticuerpos reactivos con “*el glucano central de asialogangliosido, GAl, monosialogangliosido, GM1, y disialogangliósido GD1a.*” El hallazgo implica la posible participación de estas reacciones autoinmunes en la neuropatía periférica de la enfermedad de Chagas, dada la riqueza en estos tejidos de los gangliósidos [172].

En 1999, J.L. Ávila publica una revisión crítica sobre los epítomos portadores de a-galactosilo como inmunógenos potentes en la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis [141]. Como conclusión de este extenso trabajo, J.L. Ávila sugiere que es posible que tales antígenos puedan explicar en parte la autoinmunidad en la enfermedad de Chagas. El mecanismo estaría asociado a la modificación de la superficie de las células infectadas, –musculares, nerviosas, macrófagos- mediante la inserción de epítomos a-gal derivados del parásito intracelular [141].

La figura más descollante como primer autor en esta etapa, sin embargo, es la de M. Berrizbeitia con un grupo de investigadores, entre 2004 y 2012, en el desarrollo y evaluación de una prueba inmunoenzimática para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas [173-176]. En este mismo campo de la inmunodetección hay contribuciones significativas del grupo de O. Noya en 2003 con péptidos sintéticos [177], y de Z. Díaz-Bello en 2007 [178]. El grupo de W. Mosca también interviene en el desarrollo de un estuche diagnóstico de bajo costo y alta sensibilidad, en 2009 [179].

En 1999-2012, surgen una serie de publicaciones de un grupo multinacional liderado por R. Rangel-Aldao sobre estudios de campo para validar un nuevo tipo de instrumento diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas crónico, basado en antígenos recombinantes e inmunocromatografía, con primeros autores como E.S. Umezawa [180, 181], A.O. Luquetti [182], y C. Ponce [183]. Lo interesante de esta tecnología, además de su rapidez y utilización en el campo sin equipos especiales, fue su validación mediante el uso de sueros chagásicos y controles de Centro y Sudamérica [180]:

“El estudio se realizó con un panel de 541 muestras de suero de pacientes chagásicos y no chagásicos de nueve países de América Latina -Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, El Salvador, Guatemala, Honduras y Venezuela-. Mientras que la especificidad del antígeno epimastigotes fue del 84% debido a los falsos positivos de los casos de leishmaniasis, para los antígenos recombinantes varió del 96,2 al 99,6.”

El estuche diagnóstico con antígenos recombinantes a partir de 2003, se produce a escala industrial y comercial mediante una licencia de transferencia tecnológica a una empresa estadounidense de biotecnología, y se utiliza ampliamente por instituciones públicas y privadas de la región mediante el patrocinio de organizaciones multilaterales de salud pública como la OPS en toda la América Latina, y en países de América del Norte y Europa [182, 183].

3.4.4 Pruebas de Laboratorio, Bioquímicas y Moleculares

Entre 1998 y 2009, el grupo de M.T. Fernández-Mestre en colaboración con investigadores de la talla de Z. Layrisse, S. Montagnani, H. Acquatella, y F. Cataliotti, entre otros, reportan sus estudios sobre polimorfismos genéticos y haplotipos en la enfermedad de Chagas [184-187]. En 2000, el grupo de Z. Layrisse publica un trabajo que demuestra mediante PCR la participación de moléculas HLA en la respuesta

inmune y el daño cardíaco en pacientes chagásicos. Los resultados indicaron la asociación de dos alelos *con un riesgo relativo de 6,55 de desarrollar miocardiopatía en pacientes seropositivos.*” [188]. En 2002, este mismo grupo estudia mediante RT-PCR el repertorio de genes del receptor de células T en linfocitos de pacientes chagásicos, y reportaron un biomarcador *“asociado con la susceptibilidad al daño cardíaco en la enfermedad de Chagas”*. [185].

Otro grupo, en 2002, encabezado por O.M. Alarcón-Corredor reportan los patrones histoquímicos en biopsias de miocardio de pacientes chagásicos, con la demostración del incremento de la actividad de la monoaminoxidasa y la fosfatasa ácida lisosómica. De igual manera, los investigadores midieron un grupo de enzimas séricas en dichos pacientes con el resultado de un [184]:

“...posible patrón evolutivo del daño miocárdico por el incremento en la sangre del seno coronario de las enzimas GOT, maltasa ácida y alfa-HBDH.”

Un estudio muy interesante sobre los seis linajes de *T. cruzi* en Venezuela, denominados *TcI*, *TcIIa*, *TcIIb*, *TcIIc*, *TcIIId* y *TcIIe*, tiene que ver con el trabajo publicado en 2009, por el grupo encabezado por M.S. Llewellyn y colaboradores donde participa H.J. Carrasco. Los autores demuestran la asociación del linaje *TcIIc*, cuyo hospedador principal es el “armadillo *Dasypus novemcinctus*, con una gran extensión del ciclo de transmisión terrestre desde el oeste del país hasta el Chaco argentino [189].

En 2003, el grupo de J.L. Ramírez, produce un reporte encabezado por M.A. Chiurillo con la descripción de una secuencia subtelomérica de kinetoplastidial para la detección simultánea con alta especificidad y sensibilidad, por PCR, de *T. cruzi* y *T. rangeli*, en insectos triatomínicos con infecciones experimentales o naturales, así como en sujetos humanos infectados. Expresan los autores que [190]:

El ensayo basado en PCR fue lo suficientemente robusto para su aplicación directa a

muestras biológicas difíciles como heces o intestinos de Reduviid y fue capaz de reconocer todas las cepas y linajes de T. cruzi y T. rangeli. Debido a que los cebadores del ensayo amplifican secuencias diana completamente diferentes, no se observó interferencia en la reacción, lo que facilita la adaptación futura de este ensayo a un formato automatizado.”

En 2008, el grupo de R. Bonfante-Cabarcas produce un artículo encabezado por K. Peraza-Cruces, sobre un estudio en animales de experimentación, y el cultivo de cardiomiocitos infectados con *T. cruzi*, que explica cómo la expresión del receptor muscarínico de acetilcolina, mAChR, del corazón, interviene en la etiopatología de la miocarditis chagásica. Los resultados indican la existencia de una regulación positiva de mAChR del ventrículo derecho de los animales infectados [191]:

“...lo que sugiere que la supersensibilidad de mAChR es una respuesta a las citocinas liberadas por las células inflamatorias involucradas en los sitios de miocarditis. “

Es obvio que se requieren mayores estudios para comprobar este hallazgo.

3.4.5 Desarrollo de Nuevos Medicamentos

Esta etapa es plétórica de publicaciones en la exploración y ensayos de nuevas drogas con acción tripanocida contra *T. cruzi*, con autores principales como J.A. Urbina [192], G. Benaím [193], A. Paniz-Mondolfi²⁸ [194], HA Carrasco [195], y C. Sanz-Rodríguez [196], apoyados por sus respectivos grupos transdisciplinarios de colaboradores. La escena, sin embargo, la domina con amplitud el grupo de J.A. Urbina entre 1998 y 2010; y su discípulo G. Benaím, entre 2006 y 2012.

El grupo de J.A. Urbina desarrolló una serie de ensayos terapéuticos *in vitro* e *in vivo* en animales de experimentación, sobre el empleo de nuevos medicamentos contra la enfermedad de Chagas mediante bloqueadores de la biosíntesis del ergosterol,

²⁸ Miembro Nacional Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina, Puesto 25

un elemento esencial del metabolismo de *T. cruzi* [197]. El resultado principal fue la demostración de la acción tripanocida de los inhibidores de C14 α -lanosterol desmetilasa -CYP51- sobre *T. cruzi*. En 2002-2006, Urbina y colaboradores demostraron el poder terapéutico de ciertos inhibidores de la síntesis del ergosterol, como los derivados triazólicos D0870 de *Zeneca Pharmaceuticals*, y del posaconazol de *Schering-Plough*, para producir “una cura parasitológica radical en modelos murinos de la enfermedad de Chagas [128, 197-199].

El grupo de G. Benaím en colaboración con el de J.A. Urbina, y un nutrido equipo multinacional, exploran una ruta terapéutica diferente para hallar nuevas drogas contra la enfermedad de Chagas, como por ejemplo, aquellas dirigidas hacia la homeostasis del calcio la cual, por cierto, terminó siendo sinérgica con la vía de los bloqueadores de la biosíntesis del ergosterol en *T. cruzi*. En 2006, publican estos grupos un artículo que demuestra cómo un compuesto bloqueador de la homeostasis del calcio, la amiodarona, con acción anti arrítmica de amplio uso en la enfermedad de Chagas en humanos [200, 201], posee también una actividad tripanocida contra *T. cruzi*, *in vitro* e *in vivo*.

La amiodarona bloquea la biosíntesis del ergosterol en el parásito y además actúa en forma sinérgica con el posaconazol [202]. A. Paniz-Mondolfi y su grupo también añaden más evidencias en pro del uso de la amiodarona en el tratamiento de la enfermedad de Chagas [194]. El uso de la amiodarona en la insuficiencia cardíaca, sin embargo, presenta dificultades terapéuticas aún no resueltas, según una revisión sistemática de otro distinguido investigador venezolano, A. Martí-Carvajal, quien expresa la siguiente conclusión en un artículo reciente [203]. :

“No encontramos ningún beneficio de la amiodarona en pacientes con infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva, así como un mayor riesgo de eventos adversos y evidencia de baja calidad.”

En 2007 el grupo de J.A. Urbina publica un artículo que encabeza C.E. Sanz-Rodríguez, el cual demuestra el potencial uso terapéutico de los bisfosfonatos como inhibidores de una enzima clave del metabolismo de carbohidratos del *T. cruzi*, la hexocinasa dependiente de ATP, TcHK [204] El efecto *in vitro* fue el bloqueo del consumo de glucosa por epimastigotes de *T. cruzi*. Concluyen los autores que [196]:

“Tomados en conjunto, nuestros resultados sugieren que estos nuevos bisfosfonatos actúan principalmente como inhibidores específicos de TcHK y pueden representar una nueva clase de agentes selectivos anti-T. cruzi.”

El tratamiento tradicional de la enfermedad de Chagas es con nifurtimox y benznidazole, BNZ [205, 206], solo que estos medicamentos producen efectos secundarios indeseables y la interrupción del tratamiento se produce en hasta 10-30% de los casos [206]. En 1998, sin embargo, el grupo de H.A. Carrasco, N. Añez, encabezado por I. Inglessis produjo un estudio con el propósito de evaluar el tratamiento con benznidazol en 10 pacientes con miocarditis chagásica, diagnosticada por histopatología y serología. Los autores evaluaron a los pacientes mediante la evolución clínica, hemodinamia, ecocardiografía, serología e histopatología [195]:

- *Los resultados mostraron evidencia de miocarditis persistente en 90% y 75% de los pacientes evaluados a los 11 meses y 5 años respectivamente, junto con disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática subclínica reconocida en el 75% de los pacientes evaluados 5 años después del tratamiento.*
- *El tratamiento con benznidazol eliminó los síntomas y la parasitemia, [la serología continuó siendo positiva] pero no parece alterar favorablemente la evolución histopatológica de la cardiopatía chagásica.*

Es obvio que se requieren nuevos y mejores agentes terapéuticos contra la enfermedad de Chagas, como los ensayados por el grupo de J.A. Urbina con resultados que analizaremos en la siguiente etapa, 2013-2020.

3.4.6 Control de Vectores

La figura fundamental en esta etapa fue, de nuevo, M.D. Feliciangeli y su grupo de estudios entomológicos sobre el vector reduvídico de la enfermedad de Chagas en Venezuela, en particular entre los años 2002 y 2009 [13, 207, 208]. Le siguen en este orden, el grupo de A. Morocoima, S. Urdaneta-Morales y L. Herrera en 2010-2012 [209, 210]; M. Reyes-Lugo y A. Rodríguez-Acosta, en 2006 y 2011 [211, 212]; y J. Villegas en colaboración con M.D Feliciangeli y J.P. Dujardin [213].

El grupo de M.D. Feliciangeli resumió en 2003 las principales lecciones aprendidas sobre el éxito hasta ese entonces, 1945-2000, del control de vectores en Venezuela con relación a la región andina de América Latina [214]:

“En primer lugar, reforzar el control de vectores puede ser muy eficaz para reducir las tasas de transmisión y debe implementarse lo antes posible. En segundo lugar, la experiencia única a largo plazo del programa de control demuestra que la erradicación puede ser difícil de lograr y que puede ocurrir una falla de control localizada o una reinfestación, al menos en las condiciones ecológicas, sociales y de control en Venezuela. Los gobiernos deben apreciar el valor de seguir invirtiendo en programas que constantemente generan grandes beneficios netos para la salud, pero que pueden no ser tan visibles como las intervenciones en otras enfermedades. Los programas de control, por su parte, deben desarrollar estrategias a largo plazo para orientar su seguimiento y control a fin de hacer el mejor uso posible de los recursos limitados.”

Este mensaje de M.D. Feliciangeli concuerda con lo expresado por H. Acquatella en ese mismo año 2003, así como con el grupo de N. Añez en 1999, en la ya citada revisión sobre la enfermedad de Chagas en Venezuela, [24]:

- *“Antes de la campaña de control de vectores los pacientes chagásicos hacían insuficiencia cardíaca desde la edad de 20 ó 30 años y su promedio de vida era alrededor de 45 años. Después de la campaña profiláctica su promedio de vida se incrementó en casi 20 años y las formas clínicas se ven en sujetos de 50 o más años.*
- *Sin embargo, el programa de control no cubrió en igual forma los estados del Suroeste de*

Venezuela -Barinas, Apure, Portuguesa, Cojedes-. En los últimos años el programa no ha mantenido los logros y ejecuciones previamente alcanzados.

- Añez ha descrito focos de transmisión activa recolectando 59 casos de miocarditis chagásica aguda entre 1988 y 1996 en su mayor parte provenientes de Barinas. [215]

En 2007, el grupo de M.D. Feliciangeli añadió otras dos contribuciones importantes sobre los nichos naturales de *R. prolixus* en Barinas que son resistentes a los insecticidas [216], confirmando así las observaciones ya citadas de H. Acquatella y N. Añez. Ese mismo año, el grupo de M.D. Feliciangeli demostró la naturaleza de esos nichos de *R. prolixus* mediante la medición morfométrica de vectores silvestres y peridomiciarios y domiciarios. El hallazgo consistió en que la variación del tamaño de los insectos fue consistente con un “intercambio unidireccional de ambiente selvático a humanos”. Este hecho llevó a los investigadores a la siguiente conclusión de suma importancia para el control de vectores en zonas endémicas [208]:

“Por lo tanto, los datos morfométricos indicaron que una población selvática del vector local probablemente es responsable de reinfectar las aldeas después de la aplicación del insecticida, y también señalaron la existencia de reinfestación por la recuperación local de los sobrevivientes. De acuerdo con esta interpretación, se deben considerar nuevos escenarios epidemiológicos para mejorar el control de la enfermedad de Chagas en Venezuela.”

En 2009, M.D. Feliciangeli publica un extenso artículo sobre los hechos más relevantes del control de vectores en Venezuela [13]. Concluye la autora, que la enfermedad de Chagas es una “enfermedad desatendida” no solo en Venezuela, sino en toda la América Latina. Una revisión a partir de la década de 1960 llega a la conclusión sobre el éxito de la interrupción de la transmisión por *R. prolixus*, en cuarenta años, de 44,5% a 8,9% de prevalencia a escala nacional. Esto fue el producto de los esfuerzos combinados del

uso de insecticidas de acción residual, el programa de vivienda rural y el mejoramiento de la vivienda rural, unido a la detección obligatoria del parásito en los bancos de sangre. No obstante, persisten factores negativos como la reinfestación por *R. prolixus*, y la domiciliación de especies silvestres como *Panstrongylus geniculatus*, demostrada por los trabajos citados arriba. Todo ello amerita nuevos tipos de control de vectores y, como apunta R. Briceño-León, se requieren nuevos métodos de corte social que mejoren la calidad de vida y la prevención de aquellos más vulnerables, así como una campaña de participación comunitaria en la vigilancia entomológica [217].

Entre 2010-2012, un grupo encabezado por A. Morocoima en el que participan como coautores, S. Urdaneta-Morales, L. Herrera, y Z. Díaz-Bello entre otros investigadores, extiende el panorama de riesgo ante los vectores triatominos al noreste del país, complementando de esa forma la distribución geográfica de vectores descrita por M.D. Feliciangeli y colaboradores [218], así como en las zonas endémicas estudiadas por N. Añez [219]. En 2010 aquellos autores reportan la infestación en *Coccus nucifera*, palmas, con vectores triatominos de *T. cruzi*, genotipo TcI, en particular *R. prolixus* y *T. maculata* que mostraron un 98% y 70% respectivamente de infección. Los autores concluyen que [209]:

“C. nucifera es un nicho vegetal apropiado para estas especies de triatominos en Venezuela. La presencia de esta palma comercial puede representar un bioindicador ambiental útil de riesgo de enfermedad de Chagas.”

En 2012, A. Morocoima y el grupo con H.J. Carrasco reportan otra fuente de zoonosis en el oriente del país, en comunidades rurales de Nueva Esparta –un estado no endémico-, Anzoátegui y Monagas –endémicos- y se trata de armadillos - *Dasybus novemcinctus*- Los aislados pertenecen a la DTU TcIII, que muestran “*un marcado*

histotropismo por miocitos cardíacos, esqueléticos y lisos.” Según los autores [220]:

*“Este hallazgo de armadillos infectados por *T. cruzi* en Isla Margarita, junto con reportes de vectores triatomíneos en esta región, la acentuada sinantropía de armadillos, intensa actividad económica, migración por turismo y la falta de programas de educación ambiental, representan riesgos que podrían provocar la aparición de la enfermedad de Chagas en esta zona. Este es el primer reporte de la DTU TcIII en el Noreste de Venezuela, ampliando así la distribución geográfica de esta DTU.*

3.4.7 Epidemiología

El panorama de los estudios epidemiológicos entre 1998 y 2011 los domina el grupo de N. Añez en estrecha colaboración con H.A. Carrasco, mediante publicaciones que abarcan la exploración clínica, histopatológica, serológica, y epidemiológica de la enfermedad de Chagas agudo [195], y la prevalencia de la enfermedad en el occidente del país [215]. Este trabajo fue hecho con la asistencia de los científicos J.L. Ramírez, y P. Guevara, demostrando la persistencia de *T. cruzi* en el miocardio de pacientes chagásicos crónicos [221]. En 2001, ese grupo científico-médico, mediante técnicas serológicas combinadas con moleculares de ADN, como la reacción en cadena de la polimerasa, PCR, reportaron las infecciones inaparentes de *T. cruzi*, es decir de chagásicos asintomáticos, con importantes implicaciones epidemiológicas [222].

El grupo transdisciplinario liderado por N. Añez reporta en 2003 la presencia simultánea de *T. cruzi* y *T. rangeli* en excretas de reduvídeos infectados en forma natural o experimental, así como en pacientes chagásicos, añadiendo una dimensión más a la epidemiología de la enfermedad de Chagas [190]. En 2003, N. Añez encabeza otro estudio transdisciplinario de tipo epidemiológico con un grupo multinacional iberoamericano, liderado por R. Rangel-Aldao, para comprobar la validez a escala

nacional de un método de diagnóstico rápido de Chagas crónico, mediante antígenos recombinantes de *T. cruzi* e inmunocromatografía [182].

En 2004, el grupo de N. Añez estudia una zona endémica del país, Barinas, donde demuestra mediante el marcaje de genes ribosomales, la presencia de dos linajes filogenéticos principales de *T. cruzi*, denominados I y II, respectivamente [223]:

“Los pacientes infectados tanto por T. cruzi I como por T. cruzi II presentaban diferentes perfiles clínicos con signos y síntomas de fase aguda de la enfermedad de Chagas muy variables, que iban desde la insuficiencia cardíaca totalmente asintomática hasta la insuficiencia cardíaca grave.. El predominio de aislados humanos de T. cruzi I en Venezuela aliado a la mayor prevalencia de síntomas severos de la enfermedad de Chagas -insuficiencia cardíaca- en pacientes infectados por este linaje no corroboran la inocuidad de la infección por T. cruzi I en humanos. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que describe el predominio del linaje I de T. cruzi en un gran número de pacientes chagásicos agudos con perfiles clínicos distintos y bien caracterizados.”

En 2006, el grupo de N. Añez continúa sus trabajos epidemiológicos y demuestra la presencia de perros seropositivos para *T. cruzi* en ocho estados del occidente del país, que son zonas endémicas de Chagas. El análisis mediante marcadores ribosomales y mini-exón, comprobó la presencia [224]:

“...de los linajes de T. cruzi I y T. cruzi II. Se reporta la coincidencia en el linaje de T. cruzi II en poblaciones caninas y humanas en la misma localidad; y al mismo tiempo se discute su importancia.”

En 2011, ese mismo grupo de N. Añez y colaboradores, reportaron en biopsias gingivales y ensayos con PCR, de pacientes chagásicos crónicos, la presencia de *T. cruzi*. Este hallazgo tiene importantes implicaciones en la persistencia del parásito en la inflamación gingival como foco secundario de la infección chagásica inaparente [225].

En 2010, se reporta otro hecho de gran importancia epidemiológica como fue el hallazgo de la infección chagásica por vía oral en una comunidad escolar, a través de alimentos contaminados con *T. cruzi*. El reporte lo hizo un grupo transdisciplinario cuyo primer autor es B. de Noya, con la colaboración de notables investigadores como H. Acquatella, J.A. Suárez, I. Mendoza, T. Abate, J. Torres y O. Noya, entre otros [226]. El grupo utilizó una combinación de técnicas serológicas, inoculación animal, y PCR. El 75% de los infectados resultó sintomático, 59% con anomalías de ECG, parasitemia en 43%, y un niño falleció entre 103 pacientes. Entre las conclusiones más importantes de esta transmisión, en apariencia por la ingestión de un jugo de fruta, guayaba, los autores señalan que [226]:

*“Este brote era único, porque afectó a una población grande, urbana, predominantemente joven, y resultó en una emergencia de salud pública sin precedentes. El diagnóstico rápido y el tratamiento evitó la letalidad más alta. La transmisión por *T. cruzi* en los alimentos puede ocurrir más a menudo de lo que se reconoce actualmente.”*

En esta etapa 1998-2012 surge la tesis de R. Briceño-León y J. Méndez Galván, en 2007, sobre los determinantes sociales de la enfermedad de Chagas. Demuestra Briceño-León cómo [227]:

“La enfermedad de Chagas es una enfermedad profundamente social, por lo tanto, los cambios en la sociedad, positiva o negativa, se vuelven a flujos en la situación de la enfermedad y en los programas de control.”

Esta situación tan dinámica, concluye el autor, demanda continuos cambios de adaptación a las nuevas realidades, tanto urbanas como las del campo, y la reinención de programas de investigación y control de la enfermedad, tal como vimos con la transmisión oral de la enfermedad de Chagas por vía de alimentos contaminados. La

enfermedad descuidada, como expresa R. Briceño-León, ya no es “exclusivamente entomológica o médica” [228]. Se impone en consecuencia [227]:

“...un enfoque holístico que esté orientado a no evitar la enfermedad, sino a la promoción de la salud de la población como un medio para lograr el desarrollo...”

En 2009, R. Briceño-León trata el problema de la enfermedad de Chagas en las Américas y la necesidad de potenciar el control de la enfermedad a través del mejoramiento de la viviendas rurales y urbanas de las clases más vulnerables. Concluye R. Briceño-León con el siguiente texto a cien años de la enfermedad de Chagas en las Américas [229]:

“Las cifras de morbilidad y mortalidad pueden cambiar para mejor y felizmente así lo han hecho, pero no hay que cantar victoria todavía, los riesgos de la enfermedad existen y los nuevos y sorprendentes episodios de transmisión oral nos lo recuerdan. Pero, más allá de eso, la meta que la sociedad debe plantearse no es tan sólo encontrar un modo de evitar la enfermedad, sino de responder con todos los medios sociales y ambientales posibles para mejorar la calidad de vida de las personas y alcanzar la salud como algo más que la ausencia de la enfermedad.”

La labor de J. Briceño-León fue más allá de la investigación científica per se, para cumplir un rol fundamental en el financiamiento internacional a la ciencia venezolana a través del *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*, copatrocinado por UNICEF/PNUD/Banco Mundial/OMS²⁹. A través de este organismo multilateral se pudo crear a finales del siglo pasado, el *Small Grant Programme* para los jóvenes investigadores de las ciencias sociales en América Latina,

²⁹<https://tdr.who.int/about-us>

que el propio R. Briceño-León contribuyó a fundar y dirigió por seis años, y “*tuvo su origen en la investigación social de Chagas en Venezuela.*”

La migración urbana de los vectores del *T. cruzi* en especial hacia las grandes ciudades del país, la confirma un nutrido grupo de investigadores en 2005, donde participa M.D. Feliciangeli entre otros coautores, quienes reportan mediante técnicas de inmunodetección con sueros chagásicos y moleculares de ADN, la detección en Caracas de *T. cruzi* en excretas de *P. geniculatus*. Explican los autores como [230]:

“El índice general de sangre humana, medido como el porcentaje de insectos cuyo contenido intestinal reaccionó con el antisuero humano sobre el número total de insectos que reaccionaron con todos los antisueros probados, fue del 98,1%. Esta situación es particularmente llamativa porque ocurre en y alrededor de Caracas, la ciudad capital, donde vive el 20% de toda la población de Venezuela, donde las migraciones humanas desde áreas endémicas son continuas, y las personas viven en barrios de ranchos hacinados...”

En 2012, se publica un trabajo importante de colaboración entre distinguidos investigadores y coautores como, H.F. Carrasco, A. Morocoima, S. Urdaneta-Morales, B. de Noya, M. Miles, L. Herrera, Z. Díaz-Bello y M.D. Feliciangeli, entre otros, quienes extienden y confirman el trabajo previo del grupo de N. Añez sobre la existencia de varios genotipos prevalentes en Venezuela, así como la existencia de lesiones bucales con *T. cruzi* [231]:

“El parásito también es muy diverso genéticamente, con seis unidades de tipificación discretas –DTU- denominados clados TcI - TcVI. Estas DTU se correlacionan ampliamente con varias características epidemiológicas, ecológicas y patológicas de la enfermedad de Chagas... Es importante destacar que entre los 95 aislamientos genotipados de casos de enfermedades humanas, el 79% pertenecía a TcI, una DTU común en las Américas, sin embargo, el 21% pertenecía a TcIV, un genotipo poco conocido que antes se pensaba que era raro en humanos.

Además, se pudieron asignar múltiples casos de enfermedades bucales de Chagas a TcI en la zona de la capital, Caracas.”

En 2007, un trabajo encabezado por C. Rodríguez-Bonfante confirma la extensión a zonas rurales de *P. geniculatus* en el Estado Lara [232]:

*“Los resultados sugieren una transmisión activa de la enfermedad de Chagas en Andrés Eloy Blanco en las últimas dos décadas y que *P. geniculatus* está reemplazando a *R. prolixus* como vector de la enfermedad de Chagas”.*

El grupo de C. Rodríguez-Bonfante, en 2008, participa en otro estudio entomológico y seroepidemiológico, de un numeroso equipo humano encabezado por M.E. Rojas, que demuestra la presencia de otro vector de *T. cruzi*, *Triatoma maculata*, como factor de riesgo de infestación domiciliaria en la región centro occidental de Venezuela. El estudio también confirmó la infección por *T. cruzi* en perros de la zona [233].

3.4.8 Redes de Conectividad, 1998-2012

La Figura 12 muestra una red de 567 nodos –primeros autores- conectados a 823 vértices o coautores y categorías de investigaciones sobre la enfermedad de Chagas, correspondientes a 142 publicaciones en PubMed, clasificadas estas en seis y reservorios, Cardiopatología, Epidemiología, Control de Vectores, Tratamiento, Antígenos, y Laboratorio.

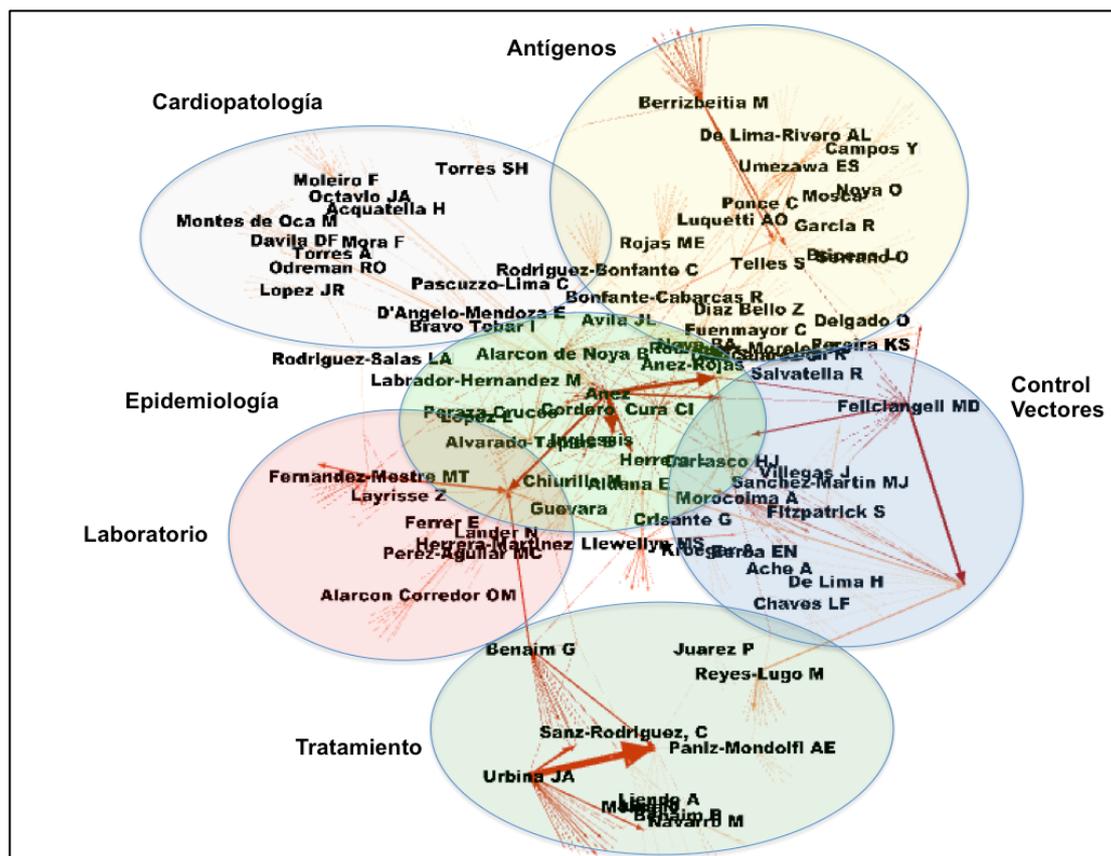


Figura 12. Red de Conectividad de Primeros Autores, coautores y Categorías de investigación de venezolanos en el período 1998-2012, según la intermediación de centralidad del algoritmo Gephi. La red comprende 567 nodos como primeros autores y 823 vértices o enlaces a coautores y temas de investigación, resaltados en óvalos de distintos colores, de la enfermedad de Chagas. Las flechas indican la direccionalidad de los enlaces, de los primeros autores hacia coautores y temas en cada una de 142 publicaciones referidas en PubMed.

La gráfica permite visualizar los líderes venezolanos, o hilos conductores, de cada una de estas categorías, así como la multiplicidad de coautores de cada uno de ellos y el solapamiento entre temas de investigación. En Cardiopatología, que incluye la clínica y la patología de la miocarditis chagásica, los autores se agrupan en un reducido grupo o racimo alrededor de H. Acquatella [163], D.F. Dávila [168], F. Moleiro [234], J.A. Octavio [171], M. Montes de Oca [235], entre otros.

En Epidemiología, es evidente que el nodo principal, central, corresponde al grupo de N. Añez, de donde parten o irradian la mayoría de las flechas de

direccionalidad hacia los nodos de coautores en esta categoría; así como también es evidente el solapamiento de la Epidemiología con las otras cuatro categorías como Cardiopatología, Antígenos, Laboratorio y Control de Vectores. Otro autor importante en Epidemiología es B. de Noya [236].

En Control de Vectores la líder indiscutible es M.D. Feliciangeli [13], cuyos trabajos se superponen con la categoría Epidemiología, al igual que ocurre con otros autores como H.J. Carrasco [231], y A. Morocoima [220].

En Tratamiento lidera el grupo de J.A. Urbina [197] que irradia conexiones en todas las direcciones de esa categoría, con la participación importante de G. Benaim [237] y A. Paniz-Mondolfi [194], sumado a una pléyade de coautores como R. Piras, y M. Piras [238] todos ligados a J.A. Urbina, como lo indica la Figura 12.

En Antígenos, destaca M. Berrizbeitia y J. Bubis [174] como hilo principal de direccionalidad, así como J.L. Ávila [172], y un conjunto central de primeros autores como E. Umezawa [181], C. Ponce [183], y A.O. Luquetti [182], todos miembros del grupo de R. Rangel-Aldao y M.J. Levin [180].

En pruebas de Laboratorio, que en este caso se refiere primordialmente al uso de la inmunogenética, genómica, y biología molecular de la Enfermedad de Chagas, el nodo principal gira alrededor de un conjunto central formado por M.A. Chiurillo [190], P Guevara [239], y N. Lander [240], quienes forman parte del grupo de J.L. Ramírez [241] . Destacan por igual en esta categoría de pruebas de Laboratorio, los investigadores M.T. Fernández-Mestre [187] y Z. Layrisse [242], así como O.M. Alarcón Corredor [243].

3.5. Quinta Etapa, 2013-2020

3.5.1 Producción Científica General

La base bibliográfica PubMed registró 121 artículos de investigadores venezolanos, entre 2013 y 2020, como lo indica la Figura 13. La depuración posterior de autores y temas por la relevancia de sus contribuciones redujo la cifra indicada arriba a 63 artículos al eliminar trabajos redundantes o de investigadores extranjeros sobre Venezuela y América Latina sin la participación de autores nuestros, según la distribución de temas en las seis categorías que muestra la Figura 14.

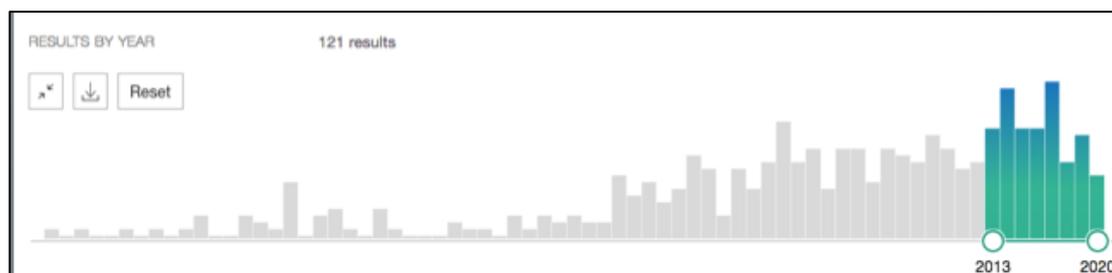


Figura 13. Publicaciones científicas de autores con afiliación venezolana, sobre la enfermedad de Chagas registradas por la base bibliográfica PubMed, durante el período 2013-2020.

La primera observación que surge de la Figura 13, es la reducción del ritmo de publicaciones a partir de 2017. Esto llama la atención por la crisis humanitaria que experimenta el país desde 2000, y que nuestros propios científicos describieron en 2018-2019, en los siguientes términos [2, 3]:

“Las inversiones tanto en infraestructura de salud como en esfuerzos de prevención de la salud pública comenzaron a disminuir durante el régimen del presidente Hugo Chávez en la década de 2000, con caídas aún más pronunciadas a partir de 2013 con el presidente Nicolás Maduro.”

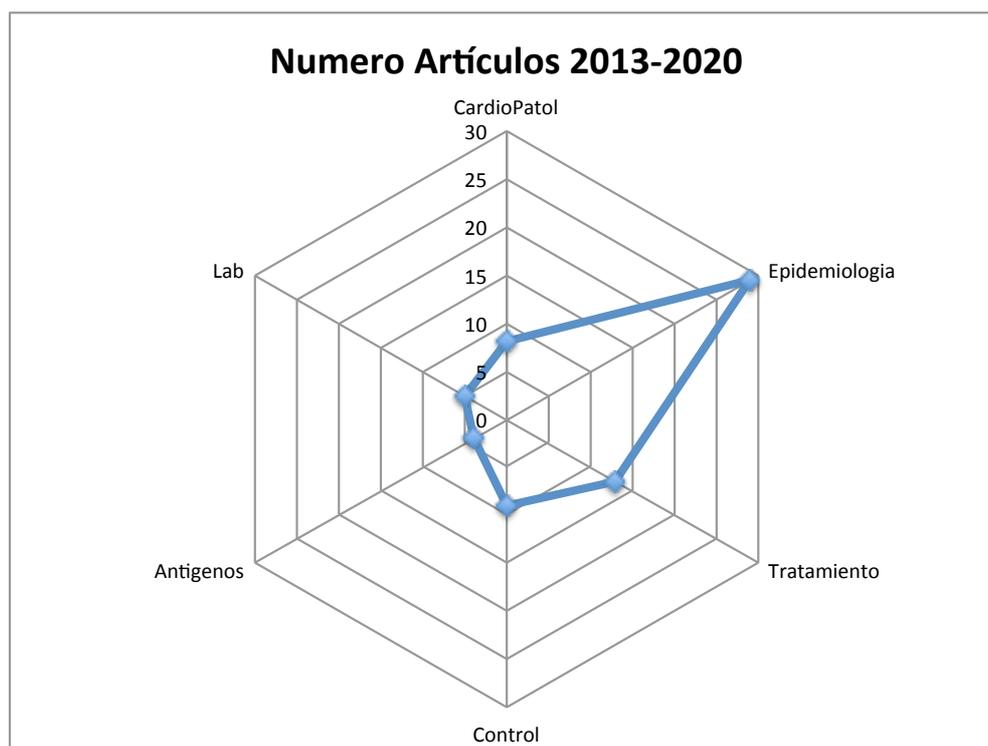


Figura 14. Número de artículos publicados por al menos un autor venezolano y registrados por la base bibliográfica PubMed en el período 2013-2020, según las categorías indicadas en la gráfica.

En la Figura 14 es evidente como el tema fundamental de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas en esta etapa, se centró de nuevo sobre la epidemiología de la enfermedad. En esta categoría hubo una treintena de trabajos que inclusive igualó la cifra de artículos sobre ese tema en la etapa inmediatamente anterior, como puede observarse al comparar la Figura 14 con la 11. Esta comparación, por cierto, hace aún mayor el contraste en la reducción del resto de las categorías de investigación sobre la enfermedad de Chagas, tales como los trabajos de Laboratorio, Antígenos, Control de Vectores, Cardiopatología, y Tratamiento, que apenas alcanzaron 25% y 30% de cada uno de los respectivos valores de la etapa precedente. La posible explicación de ese hecho podría estar en que quizás sea la epidemiología el área de menor inversión con relación a las otras que aparecen en la Figura 14, que demandan mayores

requerimientos de infraestructura, equipos y suministros de investigación y de atención sanitaria sofisticada.

3.5.2 Cardiopatología

Las mayores contribuciones en esta etapa recayeron de nuevo en el grupo de H. Acquatella, con el uso de la resonancia magnética cardíaca en la exploración de la insuficiencia ventricular derecha [244], así como sus recomendaciones para la imagenología cardíaca multimodal en pacientes con enfermedad de Chagas [245], la guía de la *American Heart Association*, sobre el conocimiento clínico y manejo de la cardiomiopatía chagásica [245], y un trabajo sobre las pruebas no invasivas para estudiar la enfermedad de Chagas en zonas no endémicas [246]. Otras contribuciones importantes fueron la del grupo encabezado por A. Pozo-Pérez, con el reporte de un nuevo elemento diagnóstico, el péptido natriurético tipo B, BNP, un método equivalente al ecocardiograma en la evaluación de pacientes cardiológicos en zonas endémicas [247].

3.5.3 Antígenos y la Respuesta Inmune

En el campo de la identificación y caracterización de pruebas inmunológicas de *T. cruzi* destaca el artículo del grupo de E. Ferrer, del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Carabobo, en Maracay, sobre la comparación de pruebas basadas en antígenos versus los ensayos moleculares como la PCR, en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en sus diferentes fases. El estudio demostró un hecho interesante e inesperado, y es que la detección molecular del parásito es más eficaz como prueba de diagnóstico, solo en la fase aguda de la enfermedad, mientras que ocurre lo contrario en la fase crónica donde la eficacia es mayor para las técnicas inmunológicas [248].

Otro avance que destaca en el diagnóstico serológico y molecular en esta etapa fue la de un grupo multinacional con sede en Suiza encabezado por A. Picado, con la participación de la venezolana B. Alarcón de Noya, que reporta un estudio-encuesta entre expertos sobre la mejor manera de emplear los recursos limitados de nuestros países en el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico. Los autores destacaron la necesidad de la detección de la fase aguda de la enfermedad de Chagas, por cuanto la fase crónica ya tiene suficientes herramientas de diagnóstico [249].

En este sentido, otro grupo multinacional encabezado por T. Bhattacharyya, del Reino Unido, con la participación de H.J. Carrasco del Instituto de Medicina Tropical de la UCV, publicó un trabajo sobre el uso de la serología tipo ELISA en pacientes crónicos, con péptidos sintéticos contra epítomos específicos del antígeno de superficie de *T. cruzi* TSSA, “*como enfoque directo para permitir la identificación del linaje infectante*”. Como conclusión en cuanto a Venezuela se refiere, el resultado fue negativo [250] :

“...se demostró aquí que un epítomo específico de TcI propuesto, descrito en otra parte, está altamente conservado en todos los linajes y, por lo tanto, no es aplicable a la serología específica de linaje.”

3.5.4 Pruebas de Laboratorio, Bioquímicas y Moleculares

El hecho más significativo de esta etapa fue la evaluación de las pruebas de PCR cuantitativas en tiempo real, qPCR, para la detección y cuantificación de la carga parasitaria de *T. cruzi* en sangre periférica de pacientes chagásicos. En ello participaron 26 laboratorios de 14 países en un estudio internacional dirigido por A. Schijman, del INGEBI-Conicet, Buenos Aires, en el cual participó G.E. Crisante, del grupo de N. Añez de la ULA en Mérida [251]:

“Los análisis de muestras clínicas revelaron una alta concordancia en términos de sensibilidad y cargas parasitarias determinadas por las qPCR.... Este esfuerzo es un paso importante hacia la validación internacional de los métodos de qPCR para la cuantificación del ADN de *T. cruzi* en muestras de sangre humana, con el objetivo de proporcionar un biomarcador sustituto preciso para el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de pacientes con enfermedad de Chagas.”

Un avance importante en los trabajos de laboratorio fue el hallazgo de un par de biomarcadores diagnósticos de la enfermedad de Chagas, por el grupo de R. Bonfante-Cabarcas, de la Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado, en Barquisimeto. El trabajo encabezado por I.D. Bravo-Tobar, demostró el valor pronóstico de la actividad sérica de adenina desaminasa, ADA, y de los niveles séricos de la proteína C reactiva, PCR, en el desarrollo de la miocarditis chagásica [252].

Estos desarrollos tecnológicos del país, que abarcan pruebas sofisticadas de diagnóstico de laboratorio y la vigilancia epidemiológica y molecular del bienestar sanitario nacional, generan la pregunta obligada ante la presente circunstancia de pandemia por COVID-19 en Venezuela. ¿Por qué con esa capacidad de realizar pruebas de PCR para agentes microbianos como *T. cruzi*, entre otros, no se formó una coalición o una red de diagnóstico molecular y serológico del COVID-19, que agrupara a los centros de detección molecular como esos de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas? En la investigación del presente ensayo fue evidente cómo se pudo establecer el genotipo de aislados de *T. cruzi*, en laboratorios universitarios de Caracas, Maracay, y Mérida, entre otros. Cabe pensar, entonces, que con esa misma infraestructura, experiencia y talento demostrada por el país, también habría sido posible unir esfuerzos para la vigilancia epidemiológica del coronavirus en Venezuela. Hoy día apenas lo hace el esfuerzo heroico de F.H. Pujol y su grupo del IVIC en colaboración con el Instituto Nacional de Higiene, Rafael Rangel [253]. A última hora,

sin embargo, se unieron dos laboratorios del IDEA a la secuenciación de SARS-CoV-2, en estrecha cooperación con el grupo de F.H. Pujol en el IVIC.³⁰

3.5.5 Desarrollo de Nuevos Tratamientos

En esta categoría destacan de nuevo los grupos de J.A. Urbina y G. Benaím, muy relacionados entre sí, además del trabajo crítico del Dr. A. Martí-Carvajal, así como el de otro grupo transdisciplinario con la participación de B. Alarcón de Noya. Como avance importante en esta etapa, J.A. Urbina destaca como el consenso de expertos recomienda que, *“todos los pacientes seropositivos a T. cruzi deben recibir tratamiento etiológico”*, entre estos, los medicamentos clásicos benznidazol y nifurtimox, -que tienen ciertos efectos secundarios importantes, es cierto-.

Para lograr mejores resultados estarían los medicamentos emergentes como los inhibidores de la biosíntesis del ergosterol, entre ellos el posaconazol y el ravuconazol. Estos, sin embargo, antes de ser aprobados de manera oficial por los organismos reguladores, , aún deben llenar los exigentes requisitos de los respectivos ensayos clínicos que comprueben la seguridad y eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Chagas [17, 254, 255].

En esta misma etapa, G. Benaím, junto a A.E. Paniz-Mondolfi y E.M. Sordillo, argumentan el caso del reposicionamiento de medicamentos en uso, para ser empleados en la enfermedad de Chagas, como sería el caso del antiarrítmico de clase III, la amiodarona. Esta droga tiene, además, un potente efecto tripanocida a través de la alteración de la homeostasis del calcio intracelular del parásito, e inclusive, ese efecto es sinérgico con los inhibidores de la biosíntesis del ergosterol, como vimos en los avances sobre este tema de la sección anterior [193]. El autor, G. Benaím sugiere,

³⁰ Comunicación al autor

entonces, el uso combinado en humanos, de la dronedarona con itraconazol, basado en experimentos en perros infectados de manera natural con *T. cruzi* [200].

Los problemas con este enfoque son muchos y obvios, en primer lugar está la ausencia de suficientes y rigurosos estudios preclínicos y clínicos sobre tal combinación medicamentosa; en segundo lugar están los efectos secundarios de estos antiarrítmicos, y aquí es importante la revisión crítica al respecto, del venezolano A. Martí-Carvajal, de la Universidad de Carabobo, de la red COCHRANE Iberoamericana, publicado en esta misma etapa sobre los resultados de ensayos clínicos relacionados con los efectos de la amiodarona en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. El autor reporta que [203]:

“En general, la evidencia fue de baja a modesta, para todos los resultados debido al sesgo -principalmente selección y deserción- y la imprecisión. Para los pacientes con IM [Infarto al Miocardio], la amiodarona mostró un mayor riesgo de efectos secundarios sin beneficio alguno en la disminución del riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con el placebo o ningún tratamiento.”

Detalles como los referidos arriba en los estudios clínicos sobre el uso de antiarrítmicos en los casos de miocardiopatía chagásica, parecen ser comunes según otro trabajo de A. Martí-Carvajal y su coautor de la colaboración COCHRANE, J.S. Kwong. Estos autores evaluaron [256]:

“...los efectos beneficiosos y perjudiciales de las intervenciones farmacológicas actuales para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con miocardiopatía de Chagas.”

En particular los autores fijaron su atención en los efectos del bloqueador beta, carvedilol, o la estatina, rosuvastatina, con los siguientes resultados [256] :

“Esta primera actualización de nuestra revisión encontró pruebas de muy baja calidad sobre los efectos del carvedilol o la rosuvastatina, en comparación con placebo, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad de Chagas. Los tres ensayos incluidos

tenían poco poder estadístico y tenían un alto riesgo de sesgo. No hubo datos concluyentes para apoyar o rechazar el uso de carvedilol o rosuvastatina para el tratamiento de la miocardiopatía de Chagas....Se desconoce la eficacia y seguridad de otras intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en personas con enfermedad de Chagas.”

Para concluir con esta categoría, hubo otro trabajo publicado en 2020 con el título de *Perfil de producto objetivo para una prueba para la evaluación temprana de la eficacia del tratamiento en pacientes con enfermedad de Chagas: consenso de expertos*, por un grupo multinacional encabezado por J. Alonso-Padilla y la participación de B. Alarcón de Noya, con la siguientes observaciones que dan cuenta de las limitaciones de los tratamientos actuales y de la ausencia de resultados firmes en ensayos clínicos sobre nuevos candidatos a medicamentos [257]:

- *El benznidazol, BNZ, y el nifurtimox NFX, son los tratamientos antiparasitarios de primera línea actualmente disponibles, ambos con regímenes de administración prolongada -60 días- que pueden producir efectos adversos.*
- *Actualmente, los ensayos clínicos con nuevos compuestos, que utilizan regímenes alternativos para mantener la eficacia y reducir la toxicidad, están en curso y podrían dar lugar a oportunidades terapéuticas y / o cambios de políticas.*
- *En cualquier caso, la ausencia de una prueba para la evaluación inicial de la eficacia del tratamiento, a menudo denominada prueba de cura –PdC-, es un obstáculo importante para el control de la enfermedad de Chagas. Sin duda, una supervisión precisa de la respuesta al tratamiento mejoraría la gestión del paciente y respaldaría la conducta de los ensayos clínicos.*

El campo de nuevos medicamentos para la enfermedad de Chagas está abierto para nuevos ensayos, tal vez para ensayos clínicos a partir de los prometedores resultados de tripanocidas como los inhibidores de la biosíntesis del ergosterol por el parásito. Mientras tanto, otro trabajo del grupo del Instituto de Medicina Tropical, con la participación de B. Alarcón de Noya y O. Noya, encabezado por A. Muñoz-Calderón y la coautoría de Z. Díaz-Bello y J.L. Ramírez, del Centro de Biotecnología del IDEA,

produjeron un estudio para verificar las causas de la ineficacia del uso de nifurtimox en el tratamiento del brote de la enfermedad de Chagas por vía oral, OChD, reportado en Caracas [258]:

“En 2007 hubo un brote importante de OChD y, aunque los pacientes de este episodio fueron tratados con nifurtimox -Lampit®-Bayer-, se registró aproximadamente un 70% de fracaso terapéutico. Estos resultados nos llevaron a examinar si la susceptibilidad a los medicamentos del parásito estaba relacionada con este fracaso terapéutico.”

Los autores de ese trabajo, mediante pruebas de clonamiento de aislados de hemocultivos de pacientes infectados, antes y después del tratamiento con nifurtimox, hallaron una “gran heterogeneidad en la susceptibilidad al medicamento, “con valores de IC50 que oscilaron entre $4,07 \pm 1,82$ y $94,92 \pm 7,24 \mu\text{M}$. De allí la conclusión presuntiva [258]:

“...que el fracaso terapéutico de nifurtimox podría deberse en parte a una variabilidad fenotípica que existía en la población de parásitos silvestres en la fuente original de contaminación.”

3.5.6 Control de Vectores

La categoría de Control de Vectores en esta etapa se solapa casi en extremo con la Epidemiología de la enfermedad de Chagas urbano, y una prueba de ello es el reporte del grupo encabezado por H.J. Carrasco, que refuerza y confirma los resultados de N. Añez [25], mediante el hallazgo de cuatro especies de triatomíneos en Caracas, con *P. geniculatus* como la predominante. Los autores de este artículo atribuyen a la modificación por la miseria de los hábitats naturales de los vectores, como causa del ciclo endozoótico urbano de *T. cruzi*, y el alto riesgo que representa la enfermedad de Chagas para la ciudad capital [259]. Más aún, evidencias muy recientes dan cuenta de la extensa distribución geográfica del *P. geniculatus* en el país [260]:

*El modelo de distribución geográfica potencial para *P. geniculatus*,*

generado mediante MAXENT, mostró áreas con condiciones bioclimáticas próximas a su nicho ecológico; así, definió una amplia distribución potencial con énfasis en la zona norte costera de Venezuela [estados Lara, Yaracuy, Carabobo, Aragua, Miranda, Distrito Capital, Vargas, Monagas y Sucre] con probabilidades de media a muy altas [0,56 – 1].

En otro artículo, encabezado por N. Bechara, del mismo grupo de H.J. Carrasco, se explica cómo la presencia del *P. geniculatus* en Caracas obedece a un proceso de flujo genético y adaptación al ambiente mediante 29 haplotipos, en los municipios Sucre y Libertador. Más aún, el *P. geniculatus* parece “*estar expandiéndose y adaptándose a diferentes microhábitats presentes en el área de estudio.*” Los autores concluyen que esta adaptación enfatiza el, “*papel principal [de P. geniculatus] en la epidemiología de la enfermedad de Chagas en el norte de Venezuela.* [261].

En 2020, W. Mosca, ante esta realidad, advierte la necesidad de adecuar el Programa Nacional de Control de la enfermedad de Chagas, CDCP [262]:

“Estos estudios sacaron a la luz paradigmas que no eran evidentes cuando predominaba la transmisión por vectores domiciliarios: los vectores visitantes podrían mediar en la transmisión relevante de Trypanosoma cruzi; y el diagnóstico basado en la detección de anticuerpos no podría tener la sensibilidad requerida, siendo necesaria su evaluación para actualizarlos a la realidad encontrada tras el CDCP. En conclusión: Debido a estas nuevas observaciones es necesaria una actualización de la epidemiología de la enfermedad de Chagas, así como de su historia natural y, más adelante, un mejor diagnóstico para revisar los paradigmas que permitan orientar y adecuar el CDCP a la nueva realidad.”

El vector *P. geniculatus*, no es el único triatomino en adaptarse a las condiciones cambiantes de Venezuela, sino que hay otras especies como *T. maculata* con un curso similar en Colombia, y así lo demuestra el grupo encabezado por Y. Monsalve, del cual

forma parte L. Herrera del Instituto de Zoología y Ecología Tropical de la Universidad Central de Venezuela. Los investigadores reportaron en 2016, mediante análisis morfológicos y genéticos, la existencia de [263]:

“...diferencias morfométricas y genéticas entre las poblaciones [de T. maculata] de Colombia y Venezuela, lo que indica una alta diversidad intraespecífica.”

3.5.7 Epidemiología

El dominio de las mayores contribuciones de esta área recayó en el nutrido y transdisciplinario grupo de B. de Noya, quien abarcó también otras áreas como cardiopatología, el control de vectores, antígenos, laboratorio, y tratamiento, con una serie de reportes sobre la enfermedad de Chagas por vía oral en Venezuela [236, 264-266], donde participó de nuevo el grupo de H. Acquatella e I. Palacios³¹ [267]. El grupo de N. Añez, por su parte, revisó la situación epidemiológica de 81 localidades rurales de 17 estados de Venezuela en el período 2003-2018, mediante la detección y el genotipo de *T. cruzi* en miles de muestras sanguíneas. El estudio reveló la importancia en Venezuela de la infección de la enfermedad de Chagas por la vía oral [1]:

“El perfil clínico detectado en los pacientes remitidos mostró un número significativamente mayor de síntomas en los pacientes infectados por vía oral que en los infectados por vía vectorial.”

Otro resultado importante sobre la enfermedad de Chagas por vía oral reportado en esta etapa, fue la caracterización genética de los aislados de *T. cruzi*, mediante - *Discrete Typing Unit o DTU*- tanto por el grupo de N. Añez, como por el laboratorio de B. Alarcón de Noya. Para el caso del occidente de Venezuela, Añez reportó en

³¹ Miembro Correspondiente Extranjero de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela

aislados de pacientes contagiados de la enfermedad de Chagas por vía oral, “... la circulación de DTU TcI y DTU TcIII, con el predominio del primero y en este el haplotipo TcIb [1]. El estudio del grupo de B. Alarcón de Noya, encabezado por Z. Díaz-Bello, por su parte, reveló también el DTU-TcI en los aislados de Caracas, solo que el haplotipo predominante en la ciudad capital fue TcId [268]. No obstante, según N. Añez en el occidente del país [1]:

El análisis estadístico del perfil clínico - T. cruzi DTU - relaciones de rutas de transmisión no mostró asociación entre estas variables y, en consecuencia, la condición clínica del paciente chagásico no dependió del genotipo de T. cruzi o su ruta de transmisión.

En esta misma área de la caracterización genética a escala molecular del parásito, también sobresale un trabajo encabezado por M. Viettri, de un grupo multi- y transdisciplinario en el que participó M.D. Feliciangeli, quien estudió la coinfección en Venezuela de mamíferos por *T. cruzi* y *Leishmania* [269]:

“El linaje T. cruzi TcI estuvo presente en el 100% de los mamíferos coinfectados, lo que incluyó el 76,7% de la triple infección por T. cruzi TcI-complex – L. -L- mexicana – L. infantum / chagasi, 13,3% de la doble infección por T. cruzi TcI – L. mexicana y el 10% de la doble infección por T. cruzi TcI — L. infantum / chagasi. Estos resultados sugieren que la infección doble o triple es un fenómeno existente en casi todas las áreas coendémicas y mamíferos estudiados, que podría influir en los mecanismos de adaptación y patogenicidad de estos parásitos.”

Otro aspecto importante de la epidemiología de la enfermedad de Chagas que se relaciona con la infección oral [270] y la zoonosis urbana en grandes ciudades del país como Caracas como consecuencia de la miseria y pobreza en el país [271], tiene que ver con la siguiente recomendación de sanidad pública que advierte un reporte de S. Urdaneta-Morales [272]:

“Los programas socio sanitarios que incluyan mejoras en la vivienda, control de vectores y acceso a tratamiento médico, así como estrategias dirigidas a combatir las desigualdades sociales, la pobreza y el subdesarrollo, deben emprenderse en aquellas áreas donde las zoonosis son más prevalentes. Disciplinas como Ecología, Epidemiología, Entomología Médica, Medicina Humana y Veterinaria, Estudios Ambientales, Salud Pública, Estudios Sociales y Políticos, Inmunología, Microbiología y Farmacología podrían brindar contribuciones importantes que apuntan a reducir la ocurrencia de factores que gobiernan la propagación de enfermedades emergentes.”

En esta misma etapa, 2013-2020, añade al tema el grupo de N. Añez, en la revista electrónica de la Academia Nacional de Medicina, CientMed, lo siguiente [25]:

“Se demuestra como la enfermedad de Chagas en Venezuela no es esencialmente rural. Se clama por considerar oficialmente a la enfermedad de Chagas en el mismo nivel de prioridad que otros problemas de salud en Venezuela. El presente análisis revela como la enfermedad de Chagas es y continúa siendo una nosología olvidada aun cuando resurge cíclicamente en brotes que afectan a la población susceptible.”

3.5.8 Redes de Conectividad, 2013-2020

La Figura 15 muestra las estrechas relaciones de las seis categorías de investigación referidas arriba, que solapan entre sí autores y temas de investigación de esta etapa a pesar de la reducción en la productividad de publicaciones sobre la enfermedad de Chagas. La red es tan compleja que para distinguir los nombres de los principales líderes fue necesario destacar solo los primeros autores con al menos dos conexiones a colaboradores y temas. En el gráfico de la Figura 15 es evidente como destacan la mayor amplitud de las categorías de epidemiología –sombreada en verde- y el tratamiento de la enfermedad de Chagas –sombreada en amarillo-, así como el solapamiento central de la categoría Epidemiología con las de Laboratorio -en azul-, Control –destacado en óvalo rojo-, Antígenos –violeta pálido- y Cardiopatología –en rosa pálido-. A diferencia de las anteriores redes que aparecen en las Figuras 4, 5, 7, 9

y 12, la Figura 15 solo destaca como nodos, los puntos de conexión entre los primeros autores –con sus respectivos nombres- y los temas principales de investigación en cada zona sombreada.

La razón para simplificar y hacer comprensible esta red, al omitir los nodos de colaboradores se debió al considerable aumento de coautorías en esta etapa, en todas las categorías de temas, con venezolanos que formaron parte de grandes grupos multinacionales de hasta 16 países [241], con un número de coautores que varió de 12 [246], 14 [273], 15 [245, 250], 21 [257] hasta 29 [251].

La conclusión principal de esta red en virtud de las múltiples coautorías, casi todas del tipo transdisciplinario, es la convergencia de la mayoría de los autores hacia casi todas las categorías y temas de investigación, es decir, la superposición de disciplinas científicas con el amalgamiento de la clínica, la patología, el diagnóstico y tratamiento, así como la epidemiología y el control de vectores.

En cuanto a los líderes en cada categoría y en virtud de la multiplicidad de los grupos de investigación, el panorama fue más difuso en esta etapa final del estudio centenario. No obstante, en cardiopatología se destacó como otras veces, el rol central de H. Acquatella como nodo con múltiples enlaces o vértices que tocan las otras categorías. Igual ocurrió con B. Alarcón de Noya, M.E. Grillet, H.J. Carrasco a partir de la epidemiología, y con J.A. Urbina en Tratamiento, así como el trabajo encabezado por Bravo-Tobar en Laboratorio, el grupo encabezado por Picado en Antígenos, y el de L. Herrera y H.J. Carrasco en Control de vectores. En otras palabras, en el período o etapa 2013-2020, las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas adquirieron un perfil indistinguible de los grandes grupos de los países más avanzados, con un carácter de grupo, transdisciplinario y multinacional [274].

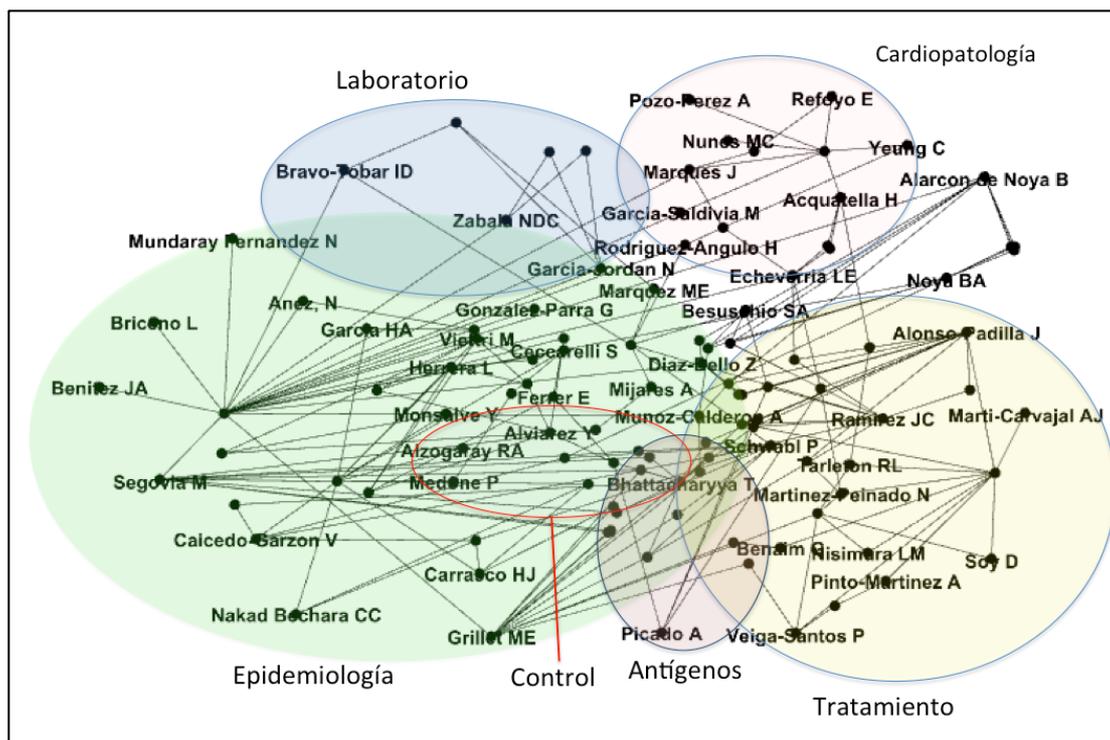


Figura 15. Red de Conectividad de Primeros Autores, Coautores y Categorías de investigación de venezolanos en el período 2013-2020, según la intermediación de centralidad del algoritmo Gephi con al menos dos conexiones. La red comprende 418 nodos como primeros autores y 533 vértices o enlaces a las distintas categorías de investigación representadas como puntos negros, resaltados en óvalos de distintos colores, de la enfermedad de Chagas, en 63 artículos referidas en PubMed, de múltiples autores y temas.

4. Impacto de las Investigaciones Médicas y Científicas, 1919-2020

La medición del impacto de las investigaciones científicas y médicas durante un siglo plantea retos formidables ante un inmenso esfuerzo de grandes pioneros y sus colaboradores menos notorios. Es, también, difícil de reconstruir cómo aquellos personajes de excepción pudieron formar sucesivas generaciones de maestros y discípulos en circunstancias no siempre favorables, ante un siglo de grandes transformaciones políticas, sociales y tecnológicas.

Es por ello que para aproximarnos a determinar el verdadero valor de estas investigaciones en términos de educación, ciencia y salud [275], será necesario recurrir

en forma directa a resultados concretos y verificables en esas tres áreas primordiales del desarrollo nacional, además de apoyar tal tipo de valoración en la medición convencional vigente, como es el factor de impacto cientiométrico [33], de las publicaciones ya referidas in extenso en las secciones precedentes.

Mediante este enfoque directo, basado en hechos objetivos y demostrables, será posible entonces establecer una aproximación cualitativa y cuantitativa hacia el objetivo primordial de este trabajo, ya implícito en la pregunta, ¿Cuál fue el producto de un siglo de investigaciones en Venezuela sobre la enfermedad de Chagas y su agente causal, *Trypanosoma cruzi*?

Es en este sentido que una vez referidos los logros científicos en las secciones anteriores, revisaremos a continuación el impacto social en la formación de médicos y biólogos en general, así como en el fortalecimiento de instituciones nacionales de investigación científica, clínica, y de la sanidad nacional tanto pública como privada, áreas en las cuales intervinieron durante un siglo, distinguidos investigadores médicos y especialistas de múltiples disciplinas científicas y tecnológicas, así como destacados miembros e invitados de la Academia Nacional de Medicina.

La premisa fundamental, heurística, de este abordaje metodológico sobre el impacto social para el país, es que el éxito en las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas, demostrado en las secciones anteriores en cada una de las etapas y categorías planteadas en este trabajo, facilitó a sus autores tres elementos esenciales, típicos de los grandes innovadores [276, 277], para extender su obra a futuras generaciones e instituciones: 1) La experiencia de investigación de calidad internacional en condiciones subóptimas; 2) El reconocimiento social y la notoriedad legítima del éxito alcanzado; 3) La atracción de talento joven, financiamiento y conexiones con los

poderes públicos, y los organismos multilaterales de inversión en ciencia, tecnología y atención sanitaria.

Estos tres factores, además del talento, claridad de objetivos, visión de futuro, y tenacidad sin límites, permitieron a los líderes de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas, el uso asertivo de tales facultades en la construcción de instituciones de largo alcance en beneficio del país. En forma simultánea ocurrió también un fenómeno similar con el impacto de las investigaciones sobre *T. cruzi*, y el desarrollo de las instituciones de ciencias biológicas modernas en Venezuela [20, 21].

4.1 Salud Pública, Educación Médica, y Medicina Tropical

El impacto en la salud pública de las figuras primigenias de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi* se remonta, como hemos visto, a 1919 con el descubrimiento de *T. cruzi* y la primera descripción de la enfermedad de Chagas en el país por E. Tejera [7, 278]. En palabras de J.J. Puigbó [14]:

- *“El descubrimiento de la enfermedad de Chagas en Venezuela se debe al insigne investigador venezolano el Dr. Enrique Tejera quien en el año de 1919 hace la descripción de las primeras observaciones clínicas recogidas en los Estados Zulia y Trujillo de Venezuela. Es de hacer notar que el descubrimiento lo realiza a los diez años siguientes de haber hecho Chagas la clásica descripción original y Venezuela va a ser uno de los primeros países del continente en reportar la enfermedad fuera de los límites geográficos del Brasil.*
- *La actividad que desplegó como hombre público fue también muy importante, ya que desempeñó altos cargos políticos y administrativos, fue el fundador del Ministerio de Sanidad en el año 1936 y mereció la distinción de ser el primer Ministro que ocupó el nuevo Ministerio de Sanidad y también fue Ministro de Educación. “*

El siguiente paso en la cronología de la salud pública nacional por parte de los

pioneros venezolanos de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas, ver Figuras 4 y 5, le corresponde a J.F. Torrealba a raíz de sus estudios sobre la enfermedad de Chagas, tanto de fase crónica como de aguda, entre 1932 y 1959 [9, 70], cuando en el año 1949 es designado director del Centro de Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas, en la ciudad de San Juan de los Morros, Estado Guárico [279]. Según J.J. Puigbó, en 1947, J.F. Torrealba [23]:

“...presentó ante la Academia Nacional de Medicina su “Cartilla Antichagásica” para la divulgación de la profilaxis sobre el Mal de Chagas, obra traducida al francés.”

En esos años de las investigaciones de la primera etapa y la formación de instituciones sobre medicina tropical, se distinguió también, F. Pifano con la fundación en 1947 del Instituto de Medicina Tropical, IMT, siendo su primer director. En ese entonces, sin embargo, ya ejercía F. Pifano la docencia universitaria como Profesor Titular desde 1941, quien luego llega a ser decano de Medicina en el período 1944-46. Pifano, entre 1954 y 1971 produce las ya citadas e importantes contribuciones en salud pública tanto en la enfermedad de Chagas como de otras enfermedades tropicales, en las categorías de clínica, epidemiología y diagnóstico [39, 41, 43, 45, 49, 82, 280]. Además, varios de los coautores de F. Pifano serán luego distinguidos especialistas e investigadores en cardiopatología y cardiología experimental, ver Figuras 4 y 5, entre ellos A. Anselmi [40, 281], A. Domínguez [44], F. Moleiro [282], y V. Ruesta [234].

4.2 La Cardiología en Venezuela

En cardiopatología, el grupo de J.J. Puigbó tuvo en forma directa e indirecta una influencia inmensa, -ver Figuras 4, 5, 7, 9, y 12-, no solo en el desarrollo de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas, sino que, al igual que otros pioneros de las primeras etapas, J.J. Puigbó contribuyó a formar una escuela de excelencia

clínica y científica, mediante sucesivas generaciones de admirables discípulos, líderes hoy día de la cardiología nacional con amplio reconocimiento internacional. La forma como emergieron distintos entes institucionales de la cardiología a partir de mediados del siglo XX, las explica el propio Puigbó en 2001, en la Gaceta Médica de Caracas, [23]:

- *Varios acontecimientos de gran trascendencia ocurrieron en la década de los 50 para lograr el desarrollo cardiológico en el país, los cuales tuvieron una repercusión muy positiva en el estudio y en los planes de investigación dedicados a la valoración de la enfermedad de Chagas en el país, estos fueron:*
- *La Sociedad Venezolana de Cardiología fue fundada en el año 1954.*
- *La Creación de la División de Enfermedades Cardiovasculares del MSAS. Esta fue creada en el año 1959... El grupo directivo quedó integrado por los doctores José Ignacio Baldó, Bernardo Gómez, Iván Ferrer, Humberto García Barrios, Carlos Gil Yépez, Rafael J. Nery y Juan J. Puigbó.*
- *La Unidad de Miocardiopatías del Hospital Universitario. Esta unidad fue creada en el año de 1981, teniendo como objetivos la investigación en el campo de las miocardiopatías en general y de la enfermedad de Chagas en especial. Como coordinador fue designado el Dr. Juan J. Puigbó y sus otros miembros integrantes son los doctores Hugo Giordano, Harry Acquatella, Claudia Suárez, José R. Gómez Mancebo, H. Casal, I. Mendoza e I. Combellas.*
- *El Grupo de Investigación de la enfermedad de Chagas de la Universidad de los Andes. Este grupo constituido por los doctores Hugo A. Carrasco, Ernesto Palacios Pru, Cecilia de Scorza, Antonio Rangel, Jorge Inglessis, Carmen L. Sanoja, Cesar Molina y Abdel Fuenmayor, ha hecho contribuciones notables en la enfermedad de Chagas, siendo dos de ellas, dignas de mencionar: la cineangiografía del ventrículo izquierdo y la biopsia endomiocardiaca.*

El impacto del trabajo de J.J. Puigbó, así como de sus discípulos directos de la escuela cardiológica, los resume H. Acquatella en 2003, en un artículo de la Gaceta

Médica de Caracas [24]:

“Probablemente la reducción en la transmisión y en la re-infestación junto con otras mejoras pueda explicar la disminución de mortalidad atribuida a miocardiopatía crónica chagásica – MCC- observada en los Anuarios de Estadística Vital del país. Así, entre 1966 a 1969 el promedio de edad de muerte en los sujetos diagnosticados como MCC fue de $55,9 \pm 15,5$ años, aumentó significativamente desde 1979 a 1982 a $63,1 \pm 13,0$ años, $P < 0,001$. Antes de la campaña de control de vectores los pacientes chagásicos hacían insuficiencia cardíaca desde la edad de 20 ó 30 años y su promedio de vida era alrededor de 45 años. Después de la campaña profiláctica su promedio de vida se incrementó en casi 20 años y las formas clínicas se ven en sujetos de 50 o más años [114].

De la División de Enfermedades Cardiovasculares del MSAS surgió el comité asesor en epidemiología para los estudios sobre la enfermedad de Chagas en la población de Belén, Estado Carabobo, con los resultados ya referidos [66]. Explica Puigbó cómo de ese comité de epidemiología, surgieron los [283]:

“...protocolos de investigación en hipertensión arterial en escala nacional, así como el estudio de lípidos sanguíneos en diversas poblaciones del país”.

La División de Enfermedades Cardiovasculares también agrupó a varios de los investigadores de la cardiopatología de la enfermedad de Chagas, tales como los distinguidos patólogos, J.A. Suárez y C.B de Suárez, de la sección de Anatomía Patológica. Según expresó J.J. Puigbó en 2012, con relación a la contribución institucional de ambos investigadores [283]:

“Los Drs. Suárez constituyeron los primeros patólogos especializados en patología cardiovascular con que contó el país.”

Esa contribución de los investigadores Suárez, sobre cómo extender los conocimientos de la patología de la enfermedad de Chagas, a futuras generaciones y

servicios asistenciales del país, es propia de instituciones como [284]:

“...la Sección de Patología Cardiovascular del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” –IAP- de la Universidad Central de Venezuela en Caracas y en la Asociación Cardiovascular Centro Occidental –ASCARDIO- en Barquisimeto.

En 2015, explica C.B. Suárez, pionera de las investigaciones sobre la miocardiopatía chagásica en Venezuela [12], cómo el IAP desde 1968 cumple la triple función de asistencia, docencia de pre y postgrado, y la investigación en patología médica y quirúrgica, y su integración a la clínica [284].

La creación y fortalecimiento de instituciones médicas por parte de investigadores de la enfermedad de Chagas en Venezuela se extendieron a la medicina privada, en clínicas como el Centro Médico de Caracas donde varios de los más importantes cardiólogos como H. Acquatella y colaboradores, establecieron novedosas técnicas como la ecocardiografía con efecto Doppler [162], y la imagenología cardíaca multimodal [245], entre otras técnicas avanzadas de diagnóstico.

En el Instituto Diagnóstico, J.J. Puigbó como miembro del grupo fundador relata esta experiencia en su libro sobre las contribuciones de la medicina privada a la salud pública en Venezuela [285]. Al respecto, H. Acquatella, Presidente de la Academia Nacional de Medicina en aquél entonces, se expresó en el prólogo de esa obra, con los siguientes términos [285]

“El presente volumen es de una enorme importancia al dejar por escrito con hechos concretos la enorme relevancia que ha tenido la actividad privada en la práctica médica del país, y muy especialmente para que las generaciones médicas futuras puedan juzgar por sí mismas, como en momentos de acoso contra las actividades privadas en general del país, la eficiencia, pulcritud, honestidad y preocupación por el desarrollo nacional encuentra en instituciones privadas descritas por el Profesor Puigbó.”

La transmisión de esos valores, del sector público y universitario al privado, referidos por H. Acquatella, de eficiencia, pulcritud, honestidad y preocupación por el desarrollo nacional, es también parte del legado de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas en Venezuela. Así lo hizo A. Gabaldón pionero de la salud pública en Venezuela con respecto al control de la malaria [286].

4.3 Investigaciones Básicas

El impacto de las investigaciones básicas sobre el estudio de *T. cruzi* se puede dividir en dos categorías principales, en primer lugar el efecto científico de nuevos conocimientos parasitológicos o microbiológicos de validez universal, verificada por terceros de otros países a partir del estudio del ciclo de vida de un parásito singular; y el efecto multiplicador de tales trabajos sobre la construcción de instituciones académicas y la formación de nuevas generaciones de investigadores y médicos del país. En segundo lugar, pero de igual importancia, cabe la aplicabilidad de esos conocimientos generados por venezolanos, en el control y mitigación de una dolencia debilitante de tipo social como lo es la enfermedad de Chagas en países como Venezuela.

En el plano científico, entre las investigaciones de autores venezolanos en la biología del parásito, destacan los estudios sobre la bioquímica, biología celular y molecular de *T. cruzi*, la composición antigénica y la respuesta inmunitaria del hospedador, así como la estructura genética y genómica, y los mecanismos de señalización de cada fase del ciclo de este protozoario. Importan también la interacción del parásito con las células y tejidos hospedadores, tanto de humanos como de los reservorios zoonóticos, y vectores propios de cada región del país.

En el impacto fáctico de esta actividad científica, vale destacar la cuestión de en qué medida esas investigaciones desencadenaron nuevas vías de abordaje hacia

eficaces métodos de diagnóstico a distintos niveles, serológicos, patológicos, y clínicos; mejores rutas de tratamiento, seguras y efectivas contra la enfermedad de Chagas; así como el diseño de nuevos mecanismos de control y/o mitigación de la endemia en Venezuela, en cada uno de los eslabones de la cadena zoonótica del país. El impacto final sería el mejoramiento significativo de la atención y la prevención sanitaria en el país, como en efecto ocurrió con la malaria durante décadas a partir de los años sesenta del siglo pasado, así como en muchas de las endemias tropicales de Venezuela [286, 287].

Hay que tomar en cuenta, sin embargo, que este marco teórico es por demás difícil con la enfermedad de Chagas en Venezuela o cualquier otro país latinoamericano, debido esto a las causas socioeconómicas como la pobreza y el subdesarrollo que sostienen y dan vigor a esta endemia tropical [227]. En el caso de Venezuela, el panorama es más grave aún por la crisis humanitaria, y la absoluta falta de voluntad oficial de la última década, para atender la salud pública nacional [288].

No obstante, lo anterior, los resultados del impacto de estas investigaciones en al menos cuatro décadas, entre 1970 y 2010, fueron muy buenos y podrían tener el efecto deseado en un futuro no lejano, de producirse en algún momento un cambio favorable en el contexto político-económico de Venezuela.

La categoría científica del impacto sobre las investigaciones del ciclo de vida de *T. cruzi*, entre 1988 y 2019, se puede sintetizar en una secuencia de eventos de lo básico a lo aplicable en la cual, por ejemplo, la bioquímica del metabolismo parasitario sobre la biosíntesis del ergosterol por el grupo de J.A. Urbina [197] llevó al uso de bloqueadores específicos hasta erradicar el parásito en animales de experimentación [289, 290]. En un ensayo clínico de este tipo compuestos, por otro grupo de investigación, publicado en *New England Journal of Medicine* en 2014, se investigó la

seguridad y eficacia del benznidazol versus el bloqueador posaconazol, con resultados mixtos [291]:

“El posaconazol mostró actividad antitripanosomal en pacientes con enfermedad de Chagas crónica. Sin embargo, en forma significativa más pacientes en los grupos de posaconazol que en el grupo de benznidazol experimentaron un fracaso del tratamiento durante el seguimiento.”

En 2018, sin embargo, J.A. Urbina, replica a tales resultados con una nota en *The Lancet Infectious Diseases*, en los siguientes términos [206] :

«Los resultados indicaron que el fármaco se tolera mucho mejor que el benznidazol, pero no puede inducir una supresión sostenida de la parasitemia al final de los 12 meses posteriores al final del tratamiento. Este hallazgo probablemente se explica por el hecho que la exposición sistémica del fármaco a la dosis de la formulación en suspensión líquida utilizada en estos estudios -400 mg dos veces al día- es un orden de magnitud menor que la alcanzada con la dosis curativa en modelos animales. . Una formulación del fármaco en comprimidos de liberación retardada desarrollada recientemente, con una biodisponibilidad oral cuatro veces mayor que la suspensión líquida y sin efectos secundarios tóxicos hasta al menos 400 mg por día, podría proporcionar una forma de evaluar la verdadera eficacia del posaconazol. para la indicación anti-T cruzi.”

La ruta hacia el logro de este medicamento como agente terapéutico de la enfermedad de Chagas es, por tanto, aún muy larga en la demostración final de seguridad y eficacia. Un caso similar al del posaconazol es el de la amiodarona, cuyo uso como tripanocida se deriva en parte de los estudios sobre el metabolismo del calcio en *T. cruzi* por el grupo de G. Benaím en colaboración con A. Paniz-Mondolfi [200]. Ambos medicamentos se usan ampliamente con otros fines, la amiodarona como antiarrítmico en cardiología, con ciertas dificultades relacionadas a sus efectos secundarios y eficacia [203].

Es pertinente destacar también, el impacto médico de los estudios del parásito a escala molecular, del grupo de J.L. Ramírez en colaboración con N. Añez y J.V. Scorza, publicado en *Lancet* en 1993, que les permitió demostrar mediante la técnica de PCR la presencia de *Leishmania brasiliensis* en sangre de una paciente después de 30 años de su curación [292]. Con esa misma técnica el mismo grupo colaborativo, junto a H.A. Carrasco, pudo demostrar en 1999, la persistencia de *T. cruzi* en biopsias miocárdicas de sujetos seropositivos [221]. Este resultado de biología molecular confirmó el hallazgo previo en 1976 de la presencia del parásito en la miocarditis crónica chagásica, por C. Suárez [293].

La detección microbiana por técnicas como la secuenciación de ácidos nucleicos y el PCR, de amplio uso hoy día ante la pandemia de la COVID-19, por grupos del Instituto Nacional de Higiene, “Rafael Rangel” y por el IVIC a cargo de F.H. Pujol [253], también merece una mención en la variabilidad genética de vectores urbanos y peridomicialiarios como *P. geniculatus*, mediante las investigaciones del IMT a cargo del grupo de H.J. Carrasco, cuyos resultados apuntan hacia una gran capacidad de adaptación urbana de este vector [261], no solo en Venezuela, sino también en Colombia [273].

La secuenciación de ADN y el uso del PCR, producto de la investigación básica en las parasitosis [294], permitió también clasificar los diversos genotipos de *T. cruzi* prevalentes en Venezuela, mediante un extenso trabajo colaborativo de investigadores del IMT como H.J. Carrasco, B. de Noya y L. Herrera, y otros distinguidos investigadores donde destacan M.D. Feliciangeli del BIOMED, y S. Urdaneta-Morales del IZET, entre múltiples coautores [231]. La importancia de este estudio, como lo señalan los autores es que trabajos experimentales de este tipo, sumado a estudios clínicos longitudinales, podrían facilitar la determinación del impacto de la diversidad

genética de *T. cruzi* en las manifestaciones y epidemiología de la enfermedad de Chagas en Venezuela.

Los trabajos pioneros del grupo de J.L. Ramírez [295] y de sus discípulos como M.A. Chiurillo, y N. Lander, entre otros, sobre los telómeros de los cromosomas de *T. cruzi* [296, 297], le permitió a Ramírez participar activamente en un grupo multinacional que realizó la secuenciación del genoma del parásito, publicado en *Science* en 2005 [298]. A 15 años de la secuenciación del genoma de *T. cruzi*, J.L. Ramírez reflexionó sobre el significado de este hito científico para América Latina [299]:

“ El primer borrador del genoma permitió a los investigadores seleccionar genes a la carta, producir proteínas in vitro para estudios inmunológicos y predecir dianas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad o para su uso en protocolos de diagnóstico por PCR. Además, el análisis del genoma de T. cruzi está revelando características únicas sobre su organización y dinámica.”

En 2021, el grupo de J.L. Ramírez en colaboración con otros del exterior, hizo su primera publicación sobre el uso de la técnica CRISPR/Cas9, en *T. cruzi*, para la caracterización funcional de las proteínas *Prohibitinas* 1 y 2, en la diferenciación celular de las formas proliferativas o epimastigotes, a las infectivas metacíclicas del parásito, así como en la replicación de los amastigotes intracelulares [300]. Este proceso de metacicloogénesis ha sido el principal aporte de otro venezolano desde 1985, V.T. Contreras, de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad de Carabobo, en colaboración con investigadores del grupo de S. Goldenberg, del Instituto Oswaldo Cruz en Río de Janeiro [109]. Ese mismo grupo, en 1988, produjo una publicación simultánea a la de R. Rangel-Aldao [111], que comprueba el rol del AMP cíclico en la diferenciación celular *in vitro* de epimastigotes a metacíclicos de *T. cruzi* [112].

En cuanto a los trabajos básicos para entender los mecanismos de invasión celular del parásito, el punto focal desde 1981 ha sido el laboratorio de R. y M.M. Piras del Centro Médico-Docente La Trinidad, CMDLT. Estos estudios arrojaron luces sobre diversos factores necesarios tales como las proteínas de superficie de *T. cruzi*, en especial de ciertas glucoproteínas [301, 302]. El grupo R. y M. Piras con D. Henríquez, en efecto, pudo diseccionar en 1987 dos fases importantes de la infectividad parasitaria de los trypomastigotes, tales como la adhesión y la penetración a las células Vero en cultivo [303]. La importancia de las proteínas de superficie del *T. cruzi* en la infección *in vivo* también la destacó en 1988, J.L. Ávila del Instituto de Biomedicina, al reportar altos niveles de anticuerpos contra epítomos de galactosil alfa 1-3 galactosa en sueros de pacientes infectados con tripanosomátidos [304]. El laboratorio de R. Piras como ya hemos visto, fue también esencial para los estudios del grupo de J.A. Urbina en 1998, sobre la acción tripanocida *in vitro*, de los bloqueadores de la biosíntesis del ergosterol en *T. cruzi* [238].

La formidable infraestructura de infección celular *in vitro* del grupo de los Piras, permitió a R. Rangel-Aldao y colaboradores del BIOMED, en 1987-1988, reportar por primera vez, el rol AMP cíclico como la señal intracelular que dispara la transformación de epimastigotes de cultivo en trypomastigotes infectivos [111, 305]. En esta secuencia de eventos colaborativos sobre la biología celular y bioquímica del parásito, otro grupo del BIOMED a cargo de R. Montoreano, logró demostrar en 1990, junto al grupo de R. Rangel-Aldao, la detección del AMP cíclico en el fluido de los tubos de Malpighi y en la orina del vector *R. prolixus* después de una comida de sangre humana, lo cual planteó la posibilidad de una acción directa del nucleótido cíclico en la diferenciación del parásito en las excretas del vector [110].

Otra contribución importante de la biología básica del *T. cruzi* tuvo que ver con la producción sintética de antígenos del parásito reconocidos por sueros chagásicos mediante un sistema de síntesis de proteínas *in vitro* a partir del ARN mensajero de epimastigotes en cultivo. Este trabajo fue publicado en 1987 como el producto de otra colaboración, esta vez entre A. Mendoza del IBE, y G. Comach del grupo de R. Rangel-Aldao del BIOMED [104].

Este tipo de abordaje a la producción molecular de antígenos del *T. cruzi* fue el anticipo del clonamiento por ingeniería genética de una serie de antígenos parasitarios por el grupo de R. Rangel-Aldao y colaboradores de Argentina, Brasil y España [131], el cual finalmente condujo en 2003, a la producción industrial de un estuche rápido para el diagnóstico serológico de pacientes crónicos de la enfermedad de Chagas. Se trata de una prueba diagnóstica que no requiere instrumentación especial, para ser usada en pruebas de campo, o del sitio de atención sanitaria, en inglés, *point of care*.

El estuche, Chagas *Stat-Pak* fue validado en toda la región latinoamericana [182, 183]. En 2011, un estudio independiente de un grupo internacional versado en ensayos de pruebas rápidas sobre la enfermedad de Chagas concluyó sobre el Stat-Pak, que [306]: *Chagas STAT-PAK demostró tener una sensibilidad del 95,3% y una especificidad del 99,5%*. En 2019, una reanálisis de una revisión sistemática y metanálisis sobre las pruebas inmunocromatográficas de Diagnóstico Rápido, PDR, incluido el *Stat-Pak*, para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas crónica en poblaciones de riesgo, concluyó que [307]:

“Las PDR demostraron ser lo suficientemente precisas como para recomendar su uso para la detección en áreas endémicas, incluso como pruebas independientes. Este enfoque podría aumentar la accesibilidad al diagnóstico. Sin embargo, una prueba de confirmación adicional en caso de resultado positivo sigue siendo un enfoque prudente”.

El Stat-Pak, en 2021, también fue evaluado en pruebas de campo en Colombia, junto a otro estuche rápido, tipo PDR, contra ensayos ELISA, con los siguientes resultados [308]:

La sensibilidad de las PDR fue del 100% -IC 95% 95,9-100-, y la especificidad de la CDP fue del 99,1% -IC 95% 96,6-99,8- y para la CSP fue del 100% -IC 95% 98,3-100-“

4.4 Control de Vectores

En el campo epidemiológico y del control de vectores, destaca el impacto científico y social de uno de los investigadores venezolanos, M.D. Feliciangeli, fallecida en 2017, y quizás no tan conocida en el ambiente médico-asistencial, pero de las más prolíficas y citadas en las revistas de mayor impacto cuantitativo de la especialidad, cuyas contribuciones y extensas redes de colaboración a nivel internacional están referidas en las secciones precedentes [13]. En una revisión de 2009, M.D. Feliciangeli destacó los éxitos del Programa de Control de la Enfermedad de Chagas, PCECh en el país [13]:

*“Implementado en la década de 1960 con el objetivo de interrumpir la transmisión intradoméstica mantenida por *Rhodnius prolixus*, el PCECh se basó en el uso en gran escala de insecticidas de acción residual, la implementación del Programa de Vivienda Rural y el Programa de Mejoramiento de la Vivienda Campesina, MIVICA, y la introducción del examen rutinario de *Trypanosoma cruzi* utilizando la técnica de ELISA en los bancos de sangre. Tras cuatro décadas se ha logrado una reducción drástica del índice de prevalencia de la infección a nivel nacional de 44,5% a 8,9%. Sin embargo, la presión de la reinfestación por *R. prolixus* selváticos y la tendencia a la domiciliación de especies silvestres como *Panstrongylus geniculatus* han dado lugar a nuevos escenarios epidemiológicos que plantean nuevos retos.”*

Entre otras funciones institucionales, le tocó a M.D. Feliciangeli, desde Maracay, Estado Aragua, como profesora titular de la Facultad de Ciencias de la Salud e investigadora del Instituto de Investigaciones Biomédicas, BIOMED [309], de la

Universidad de Carabobo, la tarea de gestionar la difícil e histórica tarea de editar el Boletín de Malariología y Salud Ambiental, “Arnoldo Gabaldón”, BMSA, entre 2002 y 2015 [309]. El Boletín es una muy prestigiosa revista venezolana, de gran importancia histórica y científica que data de 1961, indizada en *Science Citation Index Expanded*, Scopus, con un índice de +3.5, a la vez que es referida en *World of Science*, *Scopus Science Citation Index*. Con relación al BMSA [310] :

“Es objetivo de la revista publicar nuevos conocimientos y metodologías para el entendimiento de la dinámica de la transmisión de enfermedades infecciosas virales y parasitarias y sus vectores, dentro de su contexto eco- y socio-epidemiológico, en apoyo y para el diseño y manejo oportuno de los programas de prevención y control y la salud ambiental.”

El legado de M.D. Feliciangeli es muy amplio en su labores docentes, de investigación y servicios al país, además de la transmisión de valores a varias generaciones en su área principal de especialidad, la entomología y el control de vectores, que ameritó el siguiente comentario como homenaje póstumo de una de sus distinguidas colaboradoras y colegas de la Universidad de Carabobo en Maracay [309]:

- *La producción científica de la Dra. María Dora Feliciangeli de Piñero es tan inmensa que está catalogada como la investigadora número uno de la Universidad de Carabobo -y una de las primeras del país según el Ranking WEB de Universidades de los últimos años, obteniendo para la fecha 3.612 citas de sus 136 artículos publicados -en revistas nacionales e internacionales- para un índice H de 35 y un índice 10 de 72.”*
- *Fue una gran investigadora, de esas que marcan la historia en su área, un gran ejemplo y guía de todos aquellos que tuvimos la dicha y el honor de conocerla, su fallecimiento es una gran pérdida para el BIOMED, para la UC, para el IAES, para la UCV, para Venezuela y el mundo en general, pero deja una amplia generación de profesionales e investigadores que seguirán sus pasos con profunda pasión, responsabilidad, eficiencia, ética, mística y respeto, tal como ella nos enseñó.*

La obra de M.D. Feliciangeli en el BIOMED la continúan E. Ferrer y M. Viettri con trabajos recientes que muestran en las principales áreas endémicas de Venezuela, la coexistencia en mamíferos de infecciones dobles o triples de *T. cruzi* TcI, *L. mexicana* y *L. infantum/chagasi* [269].

4.5 Fortalecimiento de Instituciones Científicas, Académicas, y Asistenciales

4.5.1 Instituto de Medicina Tropical, “Dr. Félix Pifano”, de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela

Las contribuciones del IMT en todas las categorías de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas, así como de otras enfermedades tropicales, abarcan la asistencia clínica, la salud pública y la docencia de pre y postgrado, y han sido numerosas hasta el día de hoy, debidamente tratadas en cada una de las etapas consideradas en este ensayo, desde la fundación del IMT en 1947 y la dirección de F. Pifano, hasta la fecha bajo la égida de sus sucesores y en particular de B. de Noya. El IMT ha formado con éxito sucesivas generaciones de autores entre quienes cabe mencionar a manera de ejemplo, no excluyente, a los investigadores, A. Anselmi, B. de Noya, O. Noya, H.J. Carrasco, I. Mendoza, T. Abate, R. Ruiz-Guevara, J. Castro, Z. Díaz-Bello, A. Muñoz-Calderón, A. Morocoima, J. Torres, y O. Delgado, entre muchos otros. Muy importante también son las contribuciones a la patología de la enfermedad de Chagas por distinguidos autores como J.A. Suárez, A. Domínguez y C. Alemán.

Hay que destacar también la representación del país por parte de investigadores del IMT, en la formación de consorcios internacionales y publicaciones multinacionales, con decenas de laboratorios e institutos del más alto prestigio mundial. Las Figuras 7, 9, 12 y 15 dan cuenta de las conexiones nacionales e internacionales de estos autores y coautores, así como las de sus numerosas publicaciones en revistas de

alto impacto cuantitativo [226, 249, 288, 311]. Las circunstancias actuales en que han ocurrido tantos éxitos, sin embargo, son de las más desfavorables para la seguridad física del IMT, que solo entre 2014 y 2018 fue víctima de 71 asaltos delincuenciales para sustraer costosos equipos científicos³², apropiaciones violentas que no han cesado hasta la fecha.

4.5.2 Instituto de Anatomía Patológica “Dr. José Antonio O’Daly”, IAP, de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.

El IAP se fundó en julio de 1949 en el Hospital Vargas, y entra en funciones en 1956, pero las investigaciones sobre la miocardiopatía chagásica se remontan a los trabajos iniciales de uno de sus cofundadores, L.M. Carbonell, de ese mismo año 1949 [312], con su tesis doctoral titulada, *“Investigación de nidos leishmánicos en corazones con miocarditis y xeno-diagnóstico positivo. Descripción de las lesiones anatomopatológicas encontradas.”* El trabajo es considerado por C.B. Suárez³³, como *“el primer estudio anatomopatológico sobre miocarditis chagásica crónica en nuestro país* [313]. Más aún, agrega la misma autora que,

“Con esta investigación, por primera vez en Venezuela, se demostró que las miocarditis crónicas inespecíficas —tan frecuentes en el material de autopsias del Hospital Vargas— eran en su mayoría, de origen chagásico, al comprobar la presencia de formas amastigotes de T. cruzi en el miocardio de las mismas.”

En 1968 se publica el primer estudio del IAP, encabezado por J.A. Suárez, basado en 210 casos de miocarditis chagásica [314], con la descripción morfológica con dos tipos de hipertrofia ventricular izquierda según fuera el cuadro clínico previo de, *“arritmias o fenómenos tromboembólicos, o en las fases terminales de la*

³² <http://factor.prodavinci.com/institutodemedicinatropical/index.html>

³³ Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina, Sillón XXI

enfermedad”. Luego, en 1976, C.B. Suárez comprobó “*que en los casos de miocarditis crónica con características clínico-patológicas definidas para la enfermedad de Chagas, si existía el agente causal.*” [293].

Años más tarde, en 1999, el grupo de H.A. Carrasco en la Universidad de Los Andes en Mérida, comprobó la presencia del parásito en biopsias intracardiacas de pacientes chagásicos [221]. En 1998 el IAP reportó sus resultados de la biopsia intramiocárdica con análisis histológicos y ultraestructurales de las lesiones cardíacas de pacientes chagásicos y no chagásicos [315].

El IAP contribuyó de manera significativa a transmitir su alta calidad y pasión por la excelencia a futuros patólogos del país, hoy figuras muy relevantes de la especialidad, a través del primer postgrado de patología del país, bajo la dirección de J.A. O’Daly Serraille, con los siguientes profesores, R. Jaffé, L.M. Carbonell, A. Angulo Ortega, L. Pollak y A. Domínguez [313].

4.5.3 Grupo de Investigaciones Parasitológicas “J.F. Torrealba”, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes.

Las contribuciones del grupo de N. Añez, de la Universidad de Los Andes, se producen desde esta unidad académica creada en 1972 bajo la dirección de J.V. Scorza. Desde el inicio de sus actividades, se incorpora a la conducción del posgrado C.D. de Scorza, con la participación de J. W. Torrealba, del Grupo de Parasitología de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, Valencia, y de H. Lent, eminente entomólogo, del Instituto Oswaldo Cruz, Brasil. A partir de la defunción de J.F. Torrealba en 1973, la unidad de investigación adopta este nombre como póstumo homenaje a tan ilustre médico venezolano.

Durante la primera etapa de su desarrollo, los miembros del grupo en su mayoría jóvenes instructores involucrados en la docencia de Biología, son dirigidos hacia

labores de investigación, orientados hacia el estudio de parasitosis regionales enfatizándose, entre otras, la enfermedad de Chagas. Esta dinámica pronto generó resultados relevantes, contando con la colaboración de connotados investigadores de la época, incluyendo a P.C.C. Garnham, L. Paraense, M. Pungarten Deane, L. Deane, C. Martínez Silva, I. Ortiz, A. Vianna Martins, C. Díaz Ungría, L. Rey, O. Reig, V. Clulow, H. Pérez, A. Hernández, K. Dawidovich, además del maestro y Prof. Dr. A. Gabaldón.

El investigador, N. Añez, ofrece una extensa documentación de las relaciones interinstitucionales de su grupo durante medio siglo de existencia, resumidas en las siguientes líneas. En la docencia participan activamente y/o han colaborado con los postgrados de Parasitología, ULA-Mérida, Protozoología, NURR-ULA-Trujillo, Micología, UNENEFM-Coro, Biotecnología de Microorganismos, ULA-Mérida, Parasitología, IMT-UCV-Caracas, Estadística FACES-ULA-Mérida, Cardiología y Medicina Interna, ULA-Mérida, en constante relación con diferentes grupos a escala regional, nacional e internacional:

A Escala Regional el grupo ha colaborado con diversos centros, como el Instituto de Cardiología, el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Los Andes; el Grupo de Espectroscopia Molecular del Departamento de Química de la ULA; la Escuela de Estadística, FACES; el Grupo de Ecología Animal; la Unidad de Dermatología, el Ministerio de Salud; y el Postgrado de Biotecnología de Microorganismos.

A Escala Nacional existen vínculos con el Laboratorio de Polimorfismo Genético, del Instituto de Estudios Avanzados-MCT, Caracas; el Instituto de Biología Experimental, IBE-UCV, en Caracas; el Instituto de Medicina Tropical, IMT-UCV, Caracas; el Instituto de Biomedicina, UCV, Caracas; el Centro de Biología Molecular

de Parásitos, BIOMOL-UC, en Valencia; la Unidad de Cardiología del Hospital “Luis Razetti”, en Barinas; la Dirección de Malariología, en Vigilancia epidemiológica, MPPS, en Barinas; el Centro Cardiológico de Oriente, Maturín; el Centro Cardiovascular Regional, en Cojedes; la Escuela de Medicina de la UCLA, en Barquisimeto; la Escuela de Medicina, UNEFM, en Coro; El Instituto de Investigaciones Clínicas- Escuela de Medicina y Bioanálisis, LUZ, en Maracaibo; el Centro Indígena Yukpa, Perijá-Zulia; el Centro Clínico Ambulatorio “El Moralito, Zulia; y el Grupo de Investigaciones en Biotecnología Aplicada, GIBA, UNESUR, Zulia.

A Escala Internacional la colaboración se extiende al Departamento de Parasitología, Instituto de Ciencias Biomédicas II, Universidad de São Paulo, Brasil; el Departamento de Microbiología, Inmunología y Parasitología, la Escuela Paulista de Medicina, UNIFESP, Brasil; el Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, USP, Brasil; el Instituto de Patología y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Federal de Goiás, Goiania, Brasil; el Instituto de Parasitología y Biomedicina, CSIC, Granada, España; el Imperial College of Science, Technology and Medicine, University of London, Inglaterra; la Escuela de Medicina, Universidad de Montpellier, Francia; el Laboratorio de Investigaciones en Parasitología Tropical, Facultad de Ciencias, la Universidad de Tolima, Colombia; el Centro de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Tropical, CIMPAT, y la Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

Servicios Comunitarios, todos los productos de la investigación científica son ofrecidos en beneficio de las comunidades donde se realizan los trabajos de investigación, además de servicio de diagnóstico, tratamiento y seguimiento en el tiempo de cohortes de pacientes de áreas endémicas.

A pesar de todas las contribuciones del grupo de N. Añez, en la ULA, el investigador expresa su pesar en 2020 por el curso epidemiológico de la enfermedad de Chagas en las actuales circunstancias del país [25]:

“Se demuestra como la enfermedad de Chagas en Venezuela no es esencialmente rural. Se clama por considerar oficialmente a la enfermedad de Chagas en el mismo nivel de prioridad que otros problemas de salud en Venezuela. El presente análisis revela como la enfermedad de Chagas es y continúa siendo una nosología olvidada aun cuando resurge cíclicamente en brotes que afectan a la población susceptible.”

4.5.4 Centro de Investigaciones Cardiovasculares, “Dr. Abdel Fuenmayor”, Universidad de Los Andes.

Este Centro constituye un núcleo de excelencia y es una escuela de cardiología que impulsa la formación, perfeccionamiento y actualización en la especialidad a nivel internacional. Son numerosas las contribuciones de este centro, al estudio de la enfermedad de Chagas en Venezuela, con distinguidos cardiólogos e investigadores como H.A. Carrasco, H. Parada, L. Guerrero, M. Duque, D. Durán y C. Molina [139]; D.F. Dávila, J.H. Donis, G. Arata de Bellabarba, V. Villarroel, F. Sánchez, L. Berrueta, S. Salmen, y B. Das Neves [166].

4.5.5 Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Científicas, IVIC

El IVIC siempre fue visto como una institución de investigación exclusivamente básica y por ende, “apartada de las necesidades del país”, tal vez por el legado de su predecesor, el Instituto Venezolano de Neurología e Investigaciones Cerebrales, IVNIC [316, 317]. Esta percepción desatinada, debida en parte a la incomprensión general de la sociedad sobre el valor de las ciencias exactas [318],

cambió un poco con las investigaciones del IVIC sobre la enfermedad de Chagas y el *Trypanosoma cruzi*, a cargo de J.A. O'Daly Carbonell, y J.A. Urbina, aparte que uno de los fundadores de ese instituto, L.M. Carbonell³⁴ además de sus contribuciones a la enfermedad de Chagas, así como la de su discípulo, R. J. Apitz³⁵, publicaron ambos un trabajo en 1959, sobre un parásito de gran relevancia nacional como *Ascaris lumbricoides* [319].

El grupo de L.M. Carbonell también trabajó en hongos patógenos como *Paraccoccidiodes brasiliensis* [320], al igual que G. San-Blas³⁶ durante décadas de fructíferas investigaciones sobre ese tema [321]. L.M. Carbonell, además, fue cofundador del Instituto de Anatomía Patológica “Dr. José Antonio O'Daly”, el primero en el país, y del postgrado en la especialidad en Venezuela [313]. En sus estudios en el IVIC sobre la enfermedad de Chagas, J.A. O'Daly Carbonell, mostró la complejidad de la respuesta inmunitaria contra múltiples antígenos de *T. cruzi*, al igual que contribuyó a formar numerosos y distinguidos discípulos [133].

Las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas, del grupo de J.A. Urbina, primero en el Instituto de Biología Experimental, IBE, de la Facultad de Ciencias de la UCV, y luego en el IVIC, le dan un vuelco innovador al trabajo convencional sobre este tema, al establecer una extensa red de colaboración transdisciplinaria y multi-institucional, tanto en Venezuela como en el exterior, Figura 12.

En sus estudios sobre el desarrollo *in vitro* y en animales de experimentación de nuevos candidatos a medicamentos contra el parásito, J.A. Urbina desde 1988 lideró un extenso equipo multidisciplinario que abarcó a investigadores entre muchos otros, de Venezuela y del exterior, tales como G. Benaím de la UCV y del IDEA; R. Piras y

³⁴ Individuo de Número de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales

³⁵ Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina, Sillón XXXVIII

³⁶ Individuo de Número de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales.

M. Piras del Centro Médico-Docente La Trinidad [129]; y a investigadores como, X. Ysern de la Universidad Simón Bolívar; R. Sánchez-Delgado del IVIC [322]; R.J. Apitz-Castro del IVIC [323]; W. De Souza, del Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro [324]; R. Docampo de la Universidad de Georgia en Estados Unidos, así como numerosos coautores de la Academia de Ciencias de China [325]. El otro aspecto de la investigación de J.A. Urbina fue la demostración de cómo es posible hacer ciencia básica, por ejemplo, en el metabolismo de parásitos como *T. cruzi* y *Leishmania*, y a partir de esos resultados producir aplicaciones terapéuticas contra la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis [206].

Las investigaciones sobre Chagas y *T. cruzi* en el IVIC, es justo reconocerlo, se deben en parte a la magnífica infraestructura y ambiente de investigación básica que crearon los pioneros de la bioquímica y la inmunología en ese instituto emblemático de la ciencia venezolana [326]. En este sentido, cabe destacar la labor formativa de futuras generaciones de K. Gaede, en bioquímica [327], así como de sus aventajados sucesores entre ellos, R. Apitz-Castro, quien también tiene contribuciones con J.A. Urbina sobre nuevos medicamentos contra *T. cruzi* [323]; y G. Camejo, experto en aterosclerosis [328] del Centro de Bioquímica y Biofísica hasta mediados de los ochenta cuando se trasladó a Goteburgo en Suecia. Otro bioquímico importante de esa generación es M. Rieber, del Centro de Microbiología y Biología Celular, quien colaboró con J.L. Ávila en el estudio de las tripanosomiasis en Venezuela [329]. De igual forma, fueron importantes como precursores de la excelencia en ciencias básicas, M. Layrisse³⁷ y T. Arends³⁸, así como varios de sus sucesores en inmunología y biología celular, donde destacó E. Romano, del Centro de Medicina Experimental [330]. J.A. Urbina fue el

³⁷ Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina, Sillón XVI, 1982-2002

³⁸ Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina, Sillón XXVII, 1986-1990

sucesor y jefe del laboratorio que legó uno de los mejores bioquímicos del país, G. Camejo.

4.5.6 Instituto de Biología Experimental, IBE, de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela

Es posible afirmar con toda propiedad que el IBE, junto al IVIC, es uno de los institutos precursores de la bioquímica y la biología molecular en Venezuela y, más aún, también lo es de la aplicación de estas disciplinas científicas al estudio, por ejemplo, del metabolismo de *T. cruzi*, así como de la biología molecular y celular del parásito, y de las particularidades de sus cromosomas, en particular de los telómeros.

En esta labor trabajaron y aún trabajan desde otras instituciones del país, como el IVIC y el IDEA, sus más distinguidos científicos que comenzaron sus labores pioneras en ese instituto de la UCV. Entre estos investigadores cabe destacar los ya citados, J.A. Urbina, J.L. Ramírez, G. Benaím, y A. Mendoza-León. Al igual que lo sucedido con los pioneros del IVIC, cada uno de estos investigadores del IBE, al regreso de sus estudios de doctorado en universidades elite como el Instituto Tecnológico de Massachusetts, Johns Hopkins, y Cambridge, entre otros centros de excelencia mundial, pudieron realizar sus investigaciones en Venezuela por la labor formativa de bioquímicos extranjeros como el profesor jubilado de la UCV, N. González-Cadavid³⁹, por ejemplo, quien formó a J.L. Ramírez ahora en el IDEA, y a F. Herrera cofundadora del BIOMED en la Universidad de Carabobo. El IBE, contribuyó además a formar sucesivas generaciones de investigadores como P. Guevara y G. Alonso [331], I. Galindo-Castro [332], del grupo de J.L. Ramírez; así como a T. Hermoso del grupo de G. Benaím [333]; y aquellos del grupo de J.A. Urbina como K.

³⁹ <https://www.researchgate.net/profile/Nestor-Gonzalez-Cadavid>

Lazardi, G. Larralde, J. Vivas, entre otros [334, 335].

El IBE también fue instrumento, junto al IVIC y la USB, para el logro y la coordinación interinstitucional del primer programa nacional de postgrado en biología molecular del país, bajo la dirección de J.L. Ramírez con el financiamiento de un proyecto del PNUD, dirigido por quien escribe⁴⁰.

4.5.7 Instituto de Investigaciones Biomédicas, “Dr. Francisco Triana Alonso”, BIOMED, de la Universidad de Carabobo

El Instituto de Investigaciones Biomédicas, BIOMED, “Francisco Triana Alonso”, del Núcleo Aragua de la Universidad de Carabobo, también tiene sus orígenes atados a las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas. El Instituto se fundó como Centro de Investigaciones Biomédicas, BIOMED, en 1981 durante la gestión del rector Alejandro Zahlout, siendo decano de la Facultad de Ciencias de la Salud, J.W. Torrealba, hijo de J.F. Torrealba. La idea del BIOMED provino de la cooperación y liderazgo de dos ex becarios del CONICIT, el médico R. Rangel-Aldao y la química F. Herrera, quienes lograron agrupar a otros cuatro investigadores y ex becarios más que retornaron al país, todos con grado de PhD de universidades élite de Estados Unidos e Inglaterra, los investigadores, J.L. Colmenares, A.G. de Colmenares, O. Castillo, y E. Cayama [336]. En una fecha posterior a su regreso de sus estudios doctorales en Londres, se incorporó M.D. Feliciangeli, y luego la médico e investigadora R. Hübsch, de una larga trayectoria en serología de pacientes chagásicos [102, 103, 148].

La fundación y puesta en marcha del BIOMED tuvo características muy particulares pues el financiamiento de la infraestructura de laboratorios y servicios

⁴⁰ Proyecto VEN82/09 del PNUD.

especializados provino en un 100% de fuentes externas a la Universidad de Carabobo, específicamente del CONICIT en su programa de Centros, así como de organismos multilaterales como el PNUD, UNESCO, y la OMS [336]. La Universidad de Carabobo le asigna por primera vez un presupuesto específico al BIOMED en 1985, a raíz del Premio Interamericano de Ciencia y Tecnología que le confiere la OEA al director del Centro, por las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas [20].

El BIOMED desde el inicio fue y sigue siendo un centro de formación de pre y postgrado en ciencias médicas, en colaboración con otras universidades como la USB, UCV, y el IVIC, así como de servicios tecnológicos para la comunidad [337]. Las particularidades históricas del BIOMED las expresa el autor O. Charles en 2010 [338]:

- *Se puede decir que en el itinerario histórico Biomed, sus investigadores apuntando siempre al autofinanciamiento y a la autonomía, han internalizado que hacer ciencia significa mucho más que lo que el científico hace en su laboratorio, que para el éxito se hace necesario mover en terrenos diversos y articularse, directa o indirectamente, con todos los sectores que sean necesarios para garantizar el éxito de su actividad, así como tomar la necesaria distancia de aquellos aún intensos- que constituyan obstáculos.*
- *Finalmente, habría que decir que Biomed es una demostración de cómo navegar contra corriente en el mundo académico y particularmente en las procelosas aguas de las tensiones de poder al interior de la UC. Que su éxito está en íntima relación con la tenacidad y estrategias adoptadas con otros organismos fuera de la Universidad de Carabobo, así como con la superación de las tensiones y cooptaciones internas.”*

Una labor importante del BIOMED ha sido la formación de nuevos investigadores en distintos campos de la bioquímica, biología molecular e inmunología en general, así como la de vectores de enfermedades tropicales. Entre otros destacados investigadores formados allí, destacan Francisco Triana Alonso [111], fallecido prematuramente y cuyo nombre es epónimo del Instituto. G. Comach es también otro distinguido

investigador del grupo de R. Rangel-Aldao [111], quien al igual que I. Bosch, del grupo de F. Herrera, son destacados especialistas en virosis que afectan al país y la región latinoamericana, tales como el dengue [339] y el Zika [340] entre otros virus [341]. El investigador de mayor impacto de todos los egresados del BIOMED, tal vez sea otro discípulo de F. Herrera, F. Franceschi, alguien de muy alto relieve internacional por sus contribuciones científicas a la dilucidación de la estructura de las subunidades ribosomales, trabajo que eventualmente significó el Premio Nobel de Química en 2009 para A.E. Yonath, con quien trabajó muchos años en Alemania e Israel [342, 343].

El BIOMED fue la sede en 1983 del Coloquio Internacional de Bioquímica y Biofísica, que atrajo a más de 300 investigadores del país y de Iberoamérica, bajo el patrocinio del PNUD/UNESCO y CONICIT, con 48 conferencias en las que participaron científicos de renombre como D. Vázquez⁴¹ de España, R. Espejo de Chile, W. Colli de Brasil, y venezolanos como J. Esparza⁴², J. A. O'Daly Carbonell⁴³, J. A. Urbina, G. Camejo, R. Rangel-Aldao, G. Cunto de San Blas⁴⁴, R. Di Polo, J. L. Ramírez, F. Herrera, J. Requena⁴⁵, E. Hurt, C. Caputo⁴⁶, J.R. López, F. Michelangeli, R. Montoreano, G. Whittembury, I. Cesari, Z. Suárez-Mata, C. Sevcik, L. Ordoñez, E.M. Ávila, R. Piras, N. González-Cadavid, R. Padrón, X. Ysern, y P. Romero.

4.5.8 Departamento de Biología Celular, Universidad Simón Bolívar

La experiencia y reputación del BIOMED se extendió a la creación de otros centros de investigación sobre la enfermedad de Chagas, como el Laboratorio de

⁴¹ Premio Príncipe de Asturias en Investigación Científica, 1985. “*Considerado el más importante investigador español sobre los mecanismos de acción de los antibióticos*”. Falleció en 1986

⁴² Miembro Correspondiente Extranjero de la Academia Nacional de Medicina

⁴³ Individuo de Número, Academia Nacional de Medicina

⁴⁴ Individuo de Número, Academia de Ciencias Físicas Matemáticas y Naturales

⁴⁵ Individuo de Número, Academia de Ciencias Físicas Matemáticas y Naturales

⁴⁶ Individuo de Número, Academia de Ciencias Físicas Matemáticas y Naturales

Biotecnología del Departamento de Biología Celular de la Universidad Simón Bolívar, dirigido este nuevo grupo por R. Rangel-Aldao, en 1988-2001, al cual se integraron más ex becarios del CONICIT como M.I. Gonzatti [344], T. Slezynger, [130], y facilitó la incorporación a ese departamento de la USB, de otros dos investigadores distinguidos, los investigadores, J. Bubis, [345] y D. Henríquez [346]. El primero la regreso al país después de sus estudios de postgrado en la Universidad de California y del Instituto de Tecnología de Massachusetts, y la segunda, también con PhD en Estados Unidos, proveniente del Centro Médico Docente La Trinidad, del grupo de R. Piras [347].

En la USB se estableció entonces un grupo de excelencia en investigaciones sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi*, que formó investigadores como M. Calabokis [348], T. Abate [130], M.J. González-Pino [349], y M.A. Chiurillo [296], entre otros de distintas ramas de la biología celular y molecular. El grupo de la USB también fue instrumento para reunir en 1993 en esa universidad, a todos los investigadores de la región en el Primer Simposio Iberoamericano sobre los Aspectos Moleculares de la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis, con 317 ponencias de más de 600 investigadores de América del Sur, del Norte, Centro América, y España [350].

4.5.9 Centro de Biotecnología del Instituto de Estudios Avanzados, IDEA

En 1999 se estableció en el IDEA, el Centro de Biotecnología, bajo la égida como director-fundador de R. Rangel-Aldao, una consecuencia directa de la experiencia del BIOMED en la Universidad de Carabobo, y del Centro Tecnológico de Empresas Polar [351]. El Centro de Biotecnología atrajo a distinguidos investigadores de la enfermedad de Chagas y de *T. cruzi* como J.L. Ramírez, coautor de la

secuenciación del genoma de *T. cruzi* en 2005 [298], y G. Benaím [200]. Bajo la posterior dirección de J.L. Ramírez, en ese centro se formaron otros dos investigadores líderes en el estudio molecular de los telómeros de *T. cruzi*, y la técnica CRISPR de edición genética, M.A. Chiurillo y N. Lander [296, 352]. Con la tutoría de G. Benaím, se formó A. Paniz-Mondolfi⁴⁷ [353]. Otro investigador importante del IDEA, es I. Galindo-Castro, proveniente del Centro Tecnológico Polar en 2001, y con título de doctorado del IBE de la UCV.

Las contribuciones en la biología molecular y genómica de *T. cruzi* de J.L. Ramírez son hartamente conocidas, ya referidas en las secciones precedentes, en particular en la secuenciación del genoma del parásito publicada en 2005 [298]; al igual que los aportes de G. Benaím en la homeostasis del calcio de *T. cruzi* y sus aplicaciones al desarrollo de nuevas formas de tratamiento de la enfermedad de Chagas [200].

Las contribuciones de I. Galindo-Castro en el IDEA, cuya formación de pregrado estuvo bajo la tutoría de J.L. Ramírez del IBE de la UCV, se relaciona con la biología molecular de *T. cruzi* [332], para luego establecer el primer laboratorio de exploración y certificación de productos transgénicos en Venezuela. Las investigaciones de I. Galindo-Castro sobre la enfermedad de Chagas cubren un amplio espectro biológico que va desde los marcadores moleculares, el clonamiento de genes de *T. cruzi* [354], y la síntesis y pruebas biológicas de la eficacia contra la enfermedad, de productos químicos con actividad tripanocida y leishmanicida [355].

El Centro de Biotecnología del IDEA, al igual que el Laboratorio de Biotecnología de la USB, recibieron importantes equipos y suministros científicos como donación del Centro Tecnológico Polar, y entonces cabe la pregunta sobre cómo una empresa privada del sector industrial agroalimentario pudo financiar la

⁴⁷ Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de Medicina, Puesto 25

investigación básica en Venezuela sobre medicina experimental en enfermedades tropicales. La respuesta la ofrece M. Roche en una entrevista a R. Rangel-Aldao en 1995, en su libro *Perfil de la Ciencia en Venezuela* [356]:

- *“El objetivo principal de la Gerencia Nacional de Biotecnología de las Empresas Polar es la capacitación en técnicas avanzadas de biotecnología, tales como la ingeniería genética, anticuerpos monoclonales y la biología molecular... se desea establecer mecanismos de alerta tecnológica que informen a las Empresas Polar sobre desarrollos tecnológicos avanzados...”*
- *“Se formó siempre bajo el impulso de Rafael Rangel-Aldao, una verdadera red entre cuatro laboratorios. El primero fue el laboratorio instalado en la propia cervecería Polar y dirigido por Rangel. El segundo está en la Universidad Central de Venezuela, dirigido por José Luis Ramírez, PhD en Johns Hopkins en genética molecular. El tercero está en el IVIC, bajo la dirección de Ferdinando Liprandi y el cuarto en la Universidad Simón Bolívar. En todos esos institutos hay investigadores financiados por Empresas Polar... Se ha logrado así un acercamiento entre la universidad y un agente productivo las Empresas Polar”*

Una de esas investigadoras que hicieron su entrenamiento de postdoctorado en el Centro Tecnológico Polar, es F.H. Pujol⁴⁸ bajo al supervisión conjunta de R Rangel-Aldao y F. Liprandi [357]. F. H. Pujol desempeña hoy día un rol fundamental en la vigilancia genómica de las variantes del coronavirus durante la pandemia de la COVID-19 en Venezuela [253]. El camino de la ciencia básica hacia las aplicaciones prácticas en una gran emergencia del país, no es lineal ni predecible.

Es el caso de F.H. Pujol y de sus investigaciones sobre anticuerpos monoclonales y hepatitis-B, hacia la secuenciación de genomas del SARS-CoV-2, para ayudar a resolver en Venezuela la pandemia del siglo XXI [253, 358]. A F.H. Pujol, se une también el Centro de Biotecnología del IDEA y el de Neurociencias, con las respectivas capacidades de secuenciación de ácidos nucleicos, de J.L. Ramírez y J.C. Martínez.

⁴⁸ Individuo de Número, Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales

Definitivamente no hay linealidad en la secuencia temporal de la ciencia básica a sus aplicaciones prácticas.

4.5.10 Centro de Investigaciones “ Dr. José Francisco Torrealba”

El Centro de Investigaciones “Dr. José Francisco Torrealba”, en San Juan de los Morros, estado Guárico, se fundó en 1979 por decreto presidencial durante la gestión del presidente L. Herrera Campíns, con los siguientes objetivos, según su director-fundador, en 1980, H. Acquatella [359]:

- 1- *Evaluación sero-epidemiológica de la enfermedad de Chagas en su área de acción.*
- 2- *Evaluación clínica y tratamiento de los sujetos Chagas-seropositivos, utilizando la historia sugerida por el grupo de trabajo de la Oficina Sanitaria Panamericana, según protocolo sugerido en Brasilia en 1974.*
- 3- *Evaluación de tratamiento en sujetos Chagas-positivos.* 4 - *Colaboración con otros institutos de investigación.*

Para estos fines, el Centro de Investigaciones cuenta con una infraestructura y conexiones con otras instituciones dentro y fuera del país que le permiten las siguientes capacidades y funciones [359]:

“El personal del Centro incluye un grupo de trabajo local en San Juan de Los Morros y un grupo ubicado en Caracas con apoyo técnico de hospitalización, estudios cardiológicos avanzados incluyendo ecocardiografía bidimensional, y registro de los pacientes en computadora.”

El Centro, por tanto, combina la asistencia clínica con la investigación sobre la patogenia de la enfermedad de Chagas [160, 360], así como ensayos clínicos de tratamiento por cinco años de pacientes chagásicos, con benznidazol, un medicamento tradicional poco eficaz contra la mortalidad de la enfermedad [361].

El Centro de Investigaciones J.F. Torrealba, le debe a H. Acquatella el inicio, despliegue y desarrollo de esa institución, por cuanto fue la intención inicial del Presidente L. Herrera Campíns, la de establecer una ciudad científica en San Juan de los Morros, dedicada por entero a las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi*.

Con estos fines, a comienzos de su gestión presidencial en 1979, el propio presidente Herrera Campíns le ofreció el proyecto a este servidor, quien escribe, con la promesa de un importante financiamiento en divisas para costear el centro de investigaciones en San Juan de los Morros. Para ello, y con la ayuda del gobierno nacional se realizaron múltiples gestiones de tipo logístico, comunicacionales, y legales, así como la búsqueda de personal calificado con ex becarios del CONICIT. No menos importante fue el estudio topográfico de la zona con la ayuda de la Cartografía Nacional, para determinar con precisión la extensión y posible uso urbano de los terrenos de El Castrero, lugar que sería la sede de ese centro científico. El presidente de la República y el Ministro de Educación de entonces, Rafael Fernández Heres, también especificaron que el futuro centro estaría vinculado de manera orgánica a la Universidad Nacional Experimental “Rómulo Gallegos”, UNERG, para la formación de personal de pre y postgrado. Con tales fines, el futuro director del Centro José Francisco Torrealba, sería también, vicerrector de la UNERG.

Los estudios técnicos, sin embargo, demostraron en 1979-1980, que dicho proyecto era inviable a corto y mediano plazo, en particular por el monto astronómico de la inversión necesaria para subsanar el aislamiento de la zona con respecto a sus conexiones con otros centros urbanos y científicos del país. En la ciudad de San Juan de los Morros de esa época, escaseaban vías de comunicación y transporte tales como

las telefónicas y electrónicas, aeropuertos cercanos e inclusive, viviendas apropiadas, y oportunidades de trabajo para los cónyuges de los candidatos científicos, que también eran calificados profesionales con postgrados en el exterior, tales como ingenieros químicos o bibliotecarias con maestría o doctorado.

No era posible repetir allá, un “*IVIC sobre Chagas*”, como plantearon en aquel entonces, varios ministros del gabinete ejecutivo⁴⁹. El proyecto, por tanto, entró en receso hasta 1980, cuando el Ministro de Estado para la Ciencia y la Tecnología, R. Villegas, le ofreció esta responsabilidad a H. Acquatella, quien supo dimensionar la noble iniciativa a las realidades de entonces, hasta convertirlo en un centro de investigaciones de calidad internacional [362].

4.5.11 Instituto de Zoología y Ecología Tropical, IZET, de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela.

Las figuras centrales de esta institución con respecto a la enfermedad de Chagas, son M.E. Grillet, S. Urdaneta-Morales y L. Herrera, ya referidos en las secciones precedentes. S. Urdaneta-Morales destaca también por su estudio de la zoonosis urbana, en la que advierte N. Añez en 2020, la siguiente conclusión sobre la enfermedad de Chagas, las respectivas medidas sanitarias, y la integración de las ciencias como parte del control de la enfermedad en las actuales circunstancias del país [272]:

“Los programas socio sanitarios que incluyan mejoras en la vivienda, control de vectores y acceso a tratamiento médico, así como estrategias dirigidas a combatir las desigualdades sociales, la pobreza y el subdesarrollo, deben emprenderse en aquellas áreas donde las zoonosis son más prevalentes. Disciplinas como Ecología, Epidemiología, Entomología Médica, Medicina Humana y Veterinaria, Estudios Ambientales, Salud Pública, Estudios

⁴⁹ Comunicación personal del Presidente Luis Herrera Campíns, en 1979, al autor de este ensayo.

Sociales y Políticos, Inmunología, Microbiología y Farmacología podrían brindar contribuciones importantes que apuntan a reducir la ocurrencia de factores que gobiernan la propagación de enfermedades emergentes.”

M.E. Grillet, encabeza un nutrido grupo de coautores en la revista *The Lancet*, en 2019, con la siguiente admonición sobre el estado presente de las enfermedades tropicales en la Venezuela del siglo XXI [2]:

En Venezuela, se reporta la transmisión activa de la enfermedad de Chagas, con seroprevalencia en niños <10 años, estimada en un 12,5% en una comunidad analizada -n = 64-. La incidencia del dengue se multiplicó por más de cuatro veces entre 1990 y 2016. La incidencia estimada de chikungunya durante su pico epidémico es de 6975 casos por 100 000 personas y la del virus del Zika es de 2057 casos por 100 000 personas. El resurgimiento de muchas enfermedades transmitidas por vectores representa una crisis de salud pública en Venezuela y tiene la posibilidad de socavar gravemente los esfuerzos regionales de eliminación de enfermedades. Las autoridades nacionales, regionales y mundiales deben tomar medidas para abordar estas epidemias que empeoran y evitar su expansión más allá de las fronteras venezolanas.”

El IZAT, con una trayectoria superior al medio siglo de actividades, desarrolla una muy activa agenda de investigación, única en su tipo, además de su respectivo programa de postgrado, y una variedad de servicios a la comunidad que abarcan desde el ambiente, el sector agrícola, la salud, la capacitación y el análisis de datos. El objetivo es llevar “*el conocimiento científico a la práctica para contribuir al desarrollo sustentable, mitigación de cambio climático y educación ambiental*”⁵⁰.

⁵⁰ <http://izetservicios.ciens.ucv.ve/>

4.5.12 Instituto de Biomedicina de la Universidad Central de Venezuela, y del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social/Ministerio del Poder Popular para la Salud

El Instituto de Biomedicina desde sus comienzos como Instituto de Dermatología, bajo la orientación y dirección de J. Convit⁵¹ [363], ha tenido un rol fundamental en las investigaciones de medicina tropical, así como en la asistencia sanitaria nacional, la docencia de pre y postgrado en medicina, y en el acceso y promoción de oportunidades en la investigación científica, a sucesivas generaciones de autores venezolanos [363, 364].

En ese instituto se formaron o hicieron carrera investigadores de distintas ramas de la medicina tropical, la inmunología, bioquímica, biología molecular, y la dermatología, de la talla de J.L. Ávila [365], M. Goihman-Yahr⁵² [366], W. Mosca [367], F.J. Tapia [368], M. Castés [369], M.C. Di Prisco [370], A.J. Rondón-Lugo [371], A. Bretaña [372], y R. Rangel-Aldao [111], entre otros.

El Instituto de Biomedicina, desde sus inicios también ha sido un centro de colaboración internacional con el reconocimiento de las más reputadas instituciones de clase mundial [373]. De su nutrido grupo de investigadores hay que destacar las contribuciones clave de J.L. Ávila [141] y W. Mosca [262].

4.5.13 Centro Médico-Docente La Trinidad.

El laboratorio de R. Piras y M. Piras, ha sido otro centro de excelencia en las investigaciones sobre los mecanismos de invasión celular de *T. cruzi* en células en cultivo [347], además de formar investigadores como D. Henríquez/Ajami, quien al regreso de su doctorado, PhD, en Estados Unidos, desarrolló una destacada carrera

⁵¹ Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina, Sillón XXXI, 1990-2014

⁵² Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina, Sillón XXVII

científica tanto con los esposos R. y M. Piras [374], como en forma independiente en la Universidad Simón Bolívar [346].

Destaca también la extensa colaboración del grupo de R. Piras con el de J.A. Urbina en el IVIC, para el desarrollo de nuevos medicamentos contra la enfermedad de Chagas [238], así como en el estudio de antígenos y la adquisición de infectividad de *T. cruzi*, con el grupo de R. Rangel-Aldao en el BIOMED [105, 305]. El grupo de Piras también fue un referente internacional con la Organización Mundial de la Salud y el Programa de Investigaciones sobre Enfermedades Tropicales, TDR, de esa organización multilateral.

4.5.14 Unidad de Biología Celular y Microscopía, Centro de Investigaciones Biomédicas, Decanato de Medicina, Universidad Centro Occidental "Lisandro Alvarado", UCLA

Las principales investigaciones sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi*, de esta unidad de la UCLA, provienen de autores como C. Rodríguez-Bonfante, y R. Bonfante-Cabarcas. Con el grupo del IMT, han hecho aportes importantes sobre la epidemiología molecular de la transmisión de la enfermedad de Chagas por vía oral [375]; así como de la enfermedad de Chagas experimental con varios trabajos encabezados por H.O. Rodríguez-Angulo [376, 377].

Los estudios sobre la enfermedad de Chagas, de este grupo multidisciplinario, son muy amplios y abarcan desde 2005, a trabajos del tipo clínico [378], pruebas especiales de laboratorio [379], epidemiología y control de vectores en la región centro-occidental del país [232, 233, 380], el polimorfismo genético y la miocardiopatía chagásica [381], las anormalidades electrocardiográficas de la enfermedad de Chagas agudo [169]; y en 2017, los efectos de combinar el dipiridamol con nifurtimox en el

tratamiento de la miocarditis chagásica experimental [382], entre muchos otros trabajos sobre la enfermedad, *T. cruzi* y los vectores de transmisión.

4.5.15 Centro de Biología Molecular de Parásitos, BioMolP, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo

Este Centro es la obra de investigadores como, Ana Rita de Lima, V.T. Contreras, W. Araque y V.S. Delgado, entre otros profesores de la Universidad de Carabobo, con importantes contribuciones sobre la metaciclologénesis *in vitro* de *T. cruzi* [383-386]. El BioMolP también tiene trabajos sobre el efecto tripanocida de la Emodina, una antraquinona obtenida de patrones de *Rheum palmatum*. El estudio fue hecho en estrecha colaboración con varios laboratorios de investigación de la Universidad Simón Bolívar, así como del Centro de Estudios Biomédicos y Veterinarios, Instituto de Estudios Científicos y Tecnológicos IDECYT, Universidad Nacional Experimental Simón Rodríguez [387]. El BioMolP participa en la investigación y docencia de pre y postgrado, así como en servicios sanitarios de índole tecnológica de la Facultad de Ciencias de la Salud en Valencia, Estado Carabobo.

4.5.16 Instituto de Biomedicina y Ciencias Aplicadas, y el Centro de Medicina Tropical, Universidad de Oriente, Núcleos de Sucre y Anzoátegui.

Las principales publicaciones en *T. cruzi* las encabeza el laboratorio de M. Berrizbeitia y colaboradores de una extensa red que incluye el Departamento de Biología Celular de la Universidad Simón Bolívar. Los trabajos, ya citados en la categoría de Antígenos, están centrados en el despistaje serológico de la enfermedad de la enfermedad de Chagas, en particular en los Estados Anzoátegui y Sucre [174, 388, 389]. Los estudios de esta unidad de investigación también abarcan la infección por *T. cruzi* en púerperas y sus recién nacidos [389]. El Instituto de Biomedicina y Ciencias Aplicadas, y el Centro de Medicina Tropical son sendos núcleos de enseñanza e

investigación de excelencia con actividades docentes de pre y postgrado, y un referente de la investigación científica regional para toda la Universidad de Oriente. En particular vale citar de nuevo los trabajos colaborativos sobre vectores y reservorios de *T. cruzi*, del oriente del país con A. Morocoima del Centro de Medicina Tropical, como primer autor [220, 390].

5. Relevancia Internacional de Autores o Coautores Venezolanos.

El impacto internacional tiene una relevancia de igual importancia a las realizaciones locales, cualitativa y cuantitativa, ya revisadas en las secciones precedentes. En este sentido, también es necesario destacar, una vez más, la extraordinaria importancia de las publicaciones nacionales en cada una de las etapas aquí revisadas de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas, así como de aquellos pioneros clave como J.F. Torrealba, F. Pifano, J.J. Puigbó, G.A. Maekelt, J.V. Scorza, J.A. Suárez, J.A. O'Daly S, L.M. Carbonell, R. Jaffé, y A. Domínguez, entre otros, seguida por sus numerosos discípulos quienes luego tomaron el liderazgo nacional.

Existe otra poderosa razón, sin embargo, para medir el impacto internacional de nuestras investigaciones, y es que la visibilidad y aplicabilidad en otros países, de los resultados obtenidos en Venezuela, atrae credibilidad y prestigio, así como la cooperación internacional, tres elementos esenciales para lograr el acceso al financiamiento multilateral del estamento científico del país. Prueba de ello es la participación cada vez mayor, en medio de esta crisis humanitaria, de nuestros autores en proyectos multinacionales de cada una de las categorías de investigación de la enfermedad de Chagas, como se muestra en la complejidad de las redes que ilustran las Figuras 12 y 15 de las secciones precedentes.

5.2 Artículos Clave en Revistas Internacionales

La Tabla I muestra una selección de 88 artículos de una lista de 252 en las seis categorías de las secciones precedentes, de autores/coautores venezolanos en revistas de circulación internacional con FI igual o mayor que 1,0 y un índice h superior a 66, es decir, revistas con al menos 66 artículos citados igual número de veces.

Tabla I. Publicaciones sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi*, por autores y/o coautores venezolanos en revistas de alto impacto científicométrico.

CardioPatol	Antígenos	Laboratorio	Tratamiento	Control	Epidemiología
Circulation [88, 114, 138, 162]	Journal Clin Microbiol [183] [173, 180] [304, 391, 392]	Science [298]	Science [128]	Circulation [114]	Lancet Infect Diseases [3, 288]
J Amer Coll Cardiol [160, 393]	PLoS Neglected Trop Dis [249, 250]	J Biol Chem [394]	J Biol Chem [196]	PLoS One [273]	Am J Tropical Med Hygiene [215, 222]
Amer Heart J [97]	Transfusion [181]	J Clin Microbiol [102, 332, 395]	Cochrane Database Syst Rev [256]	PLoS Neglected Tropical Diseases [396]	Int J Cardiol [397]
J Am Soc Echocardiogr [245]	FEMS Immunol Med Microbiol [398]	PLoS Neglected Trop Dis [189, 399, 400]	Antimicrobial Agents Chemother [401-404]	Trans R Society Tropical Med Hyg [212, 405, 406]	PLoS Neglected Tropical Diseases [227, 241, 407, 408]
Brit Heart J/Heart [90]	Mol Biochem Parasitol [105]	Acta Trop [409, 410]	Lancet Infect Diseases [206]	PLoS Neglected Trop Dis [396]	Acta Trop [1, 225, 411]
Int J Cardiol [95, 101, 164, 412, 413]	Journal of Parasitol [104]	Parasitol Res [141, 210, 414, 415]	Nature Rev Cardiology [416]	Trends Parasitol [214]	Mem Inst Oswaldo Cruz [219, 227, 417, 418]
Rev Esp Cardiol [170, 234, 419]	Mem Inst Oswaldo Cruz [147, 148]	Infect Immun [226, 240]	Int J Cardiol [101, 164, 420]	Acta Trop [208, 224, 421]	Cad Saúde Pública [380, 422-424]

Se consideran las revistas con un índice $h \geq 66$ de acuerdo a *SCImago Journal Rankings* 2021⁵³. La tabla I muestra una selección de 88 artículos clave, entre 252 publicados en 1972-2021, medio siglo, que destacan las contribuciones de investigación en revistas de circulación internacional en las categorías de Cardiopatología/Cardiología; Antígenos de *T. cruzi*; Pruebas Especiales y ensayos de Laboratorio en Inmunología/Biología Celular, Molecular y Bioquímica; Desarrollo de nuevos Tratamientos/Terapéutica, Control de Vectores/Entomología, y Epidemiología/Salud Pública.

Para esta selección se consideraron aquellos artículos con hallazgos clave a partir de 1970 cuando la mayoría de las revistas científicas o médicas tenían ya como requisito editorial el formato IMRAD, en inglés, *Introduction, Methods, Results And Discussion* [37, 38], así como la revisión de pares para aceptar sus trabajos, un criterio En la Tabla I, por tanto, hay artículos de autores o coautores venezolanos publicados en revistas de muy alto impacto internacional tales como *Circulation, Science, y Lancet*, en las seis categorías, Cardiopatología, Antígenos, Laboratorio, Tratamiento, Control de vectores, y Epidemiología de la enfermedad de Chagas.

En este ejercicio encontramos, sin embargo, una de las dificultades de la medición de impacto por el índice h y FI, cual es la disparidad del número de citas de cada área de investigación. Para compensar este factor se usó una sola base de datos, la SJR⁵⁴ para verificar los respectivos valores de índice h de cada una de las revistas citadas en la Tabla I. Las abreviaturas del título de cada revista son de la base bibliográfica *PubMed* de la *National Library of Medicine*, de Estados Unidos. que comenzó a generalizarse en la década de los sesenta del siglo pasado [425]. La revisión de pares, dicho sea de paso, también tiene sus críticos pero es la práctica estándar en las revistas de circulación internacional [426].

⁵³ <https://www.scimagojr.com/>

⁵⁴ SJR: Scimago Country and Journal Rank.
<https://www.scimagojr.com/journalrank.php?category=2705>

El índice h y el FI, sin embargo, son blancos móviles, valores que cambian todos los años, y esta es otra limitación a la hora de verificar el impacto cuantitativo a través de períodos de muchos años como en este caso. Sin embargo, el propósito de esta evaluación no fue establecer un valor “absoluto” de cada publicación en cuanto a sus citas, sino verificar de manera relativa el poder de circulación internacional de estos artículos en cada área de investigación analizada.

5.2.1 Cardiopatología

Al analizar cada una de esas categorías, como Cardiopatología, por ejemplo, se observa que las 19 referencias de la columna 1 de la Tabla I, abarcan un espacio de impacto que incluye la revista tope de cardiología como, *Circulation* con $h=607$, luego la referencia del *J Amer Coll Cardiol* con $h=431$, de seguidas la referencia en *Amer Heart J* con $h=187$; luego el *British Heart J* que ahora se denomina *Heart*, con $h=183$; el *J Amer Soc Echocardiography* con $h=132$; seguido del *International Journal of Cardiology* con $h=121$; hasta llegar a las referencias de la Revista Española de Cardiología con $h=66$. Para tener una idea de lo que significa en Venezuela, este espectro de valores del índice h, de 66 de la Revista Española de Cardiología a 607 de *Circulation*, la revista de mayor impacto en medicina de Venezuela, Investigación Clínica, tiene un $h=27$ y la Revista Latinoamericana de Hipertensión, también venezolana, tiene un $h=7$.

5.2.2 Antígenos

En la categoría de Antígenos, que cubre o se solapa con varias áreas como la microbiología e inmunología, el abanico abarca desde la revista *J. Clinical Microbiology*, con $h=255$ hasta la de menor impacto, *Memorias del Instituto Oswaldo Cruz* con $h=89$. En ese espacio de impacto está en segundo lugar, *PLoS Neglected*

Tropical Diseases con $h=135$; *Transfusion*, $h=132$; *FEMS Immunol Med Microbiol/Pathogens and Disease*, $h=105$; *J Parasitol*, $h=92$; y *Mem Inst Oswaldo Cruz*, $h=89$.

5.2.3 Pruebas Especiales de Laboratorio

En Laboratorio, que es el área más amplia por cuanto cubre ciencias básicas como inmunología, bioquímica, fisiología, biología molecular, genética y genómica, entre otras, el artículo tope, al igual que en Tratamiento, está en *Science* con un $h=1.186$; *Journal of Biological Chemistry* con $h=513$ y el de menor impacto es *Parasitology Research* con $h=94$.

5.2.4 Desarrollo de nuevos Tratamientos

En Tratamiento, prácticamente todas las referencias son del más alto impacto cuantitativo, pues además de la cimera *Science*, hay artículos en otras revistas tope como, *Journal Biological Chemistry* con $h=513$; *Cochrane Database* con $h=273$; *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, con $h=259$; *Lancet Infectious Diseases* con $h=235$; *Nature Rev Cardiol* con $h=130$.

5.2.5 Control de Vectores

En Control de vectores, encabeza la lista una referencia en *Circulation*, por cierto del mismo autor principal de los artículos en Cardiopatología, en la columna uno, seguido por referencias de *PLoS One* con $h=332$, y *PLoS Neglected Tropical Diseases* con $h=135$, hasta llegar a *Trends Parasitol*, y *Acta Trop* con valores de $h=145$ y $h=101$, respectivamente.

5.2.6 Epidemiología

En Epidemiología, un campo bien extenso que se solapa con casi todas las otras categorías de investigación en enfermedad de Chagas, las referencias de autores venezolanos cubren también revistas de impacto, además de las ya vistas, están *Am J Tropical Med Hygiene* con $h= 151$, hasta llegar a *Cadernos de Saúde Pública* con $h= 77$.

5.3 Conclusiones Preliminares

La primera conclusión general que se desprende de la Tabla I es que la respectiva selección de investigaciones sobre la enfermedad de Chagas por autores o coautores venezolanos entre 1970-2020, demuestra cómo los artículos respectivos se publicaron en revistas del mayor impacto internacional a tres niveles sucesivos de excelencia, que se extienden desde el área específica de una enfermedad tropical hacia la cardiología y la ciencia universal. De ello dan cuenta en cada nivel respectivo, de lo específico a lo más general, las referencias en revistas como *J. Clinical Microbiology*, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* y *Trends Parasitol*, en enfermedades tropicales, microbiología, parasitología. El siguiente nivel es la extensión del conocimiento generado en aquellos campos hacia la cardiología, epidemiología, la farmacología e industria farmacéutica con publicaciones en revistas tope como *Circulation*, *Cochrane Database Systematic Reviews* y *Lancet Infectious Diseases*, entre otras. Luego, finalmente, está el nivel de la ciencia universal con las referencias de *Science* que muestra la Tabla I.

La segunda conclusión tiene que ver con el mecanismo de selección de las referencias de la Tabla I, cuyo criterio fue exclusivamente cuantitativo según la

clasificación o *ranking* de *Scimago*. Lo interesante del resultado es que de esa selección aparecen como protagonistas los mismos investigadores venezolanos cuyos grupos de trabajo son los responsables del impacto específico, médico, científico, docente y social que aparecen en las etapas sucesivas a partir de 1970, siendo el criterio de búsqueda y selección el tema de trabajo en las seis categorías de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas, tal como se explicó en las secciones precedentes y como lo ilustran de forma visual las redes de autores y temas de las Figuras 7, 9, 12 y 15.

5.4 Principales Autores o Coautores

5.4.1 Cardiopatología

En la Tabla I, primera columna, se muestra como las referencias de *Circulation* pertenecen todas al grupo de H. Acquatella, y las del *American College of Cardiology* son, respectivamente, de H. Acquatella y D.F. Dávila; la del *American Heart Journal* es de H.A. Carrasco; Acquatella repite en el *Journal of the American Society of Echocardiography*; y H.A. Carrasco así como D.F. Dávila, tienen múltiples referencias en *International Journal of Cardiology*.

5.4.2 Antígenos

En Antígenos, ocurrió algo similar a lo de Cardiopatología. Las referencias respectivas de la Tabla I que aparecen en esta categoría, del *J Clin Microbiol* las comparten por igual el grupo de J.L. Ávila y el de R. Rangel-Aldao quien es también coautor del artículo en *Transfusion*. La referencia de *PLoS Neglected Tropical Diseases*, tiene a B. Alarcón de Noya como coautora, y en la otra aparece A.O. Luquetti, del grupo de Rangel-Aldao. Igual ocurre con T. Abate, T. Slezzynger y D. Henríquez,

de la USB, en la referencia de *FEMS Immunology Medical Microbiology*, que hoy es *Pathogens and Disease*. Las referencias de *Molecular Biochemical Parasitology* y de *Journal of Parasitol*, son ambas del grupo de R. Rangel-Aldao. Las referencias de Memorias del Instituto Oswaldo Cruz, son del grupo de R. De Hübsch en el cual también participan como coautores de distintas publicaciones, W. Mosca y R. Rangel-Aldao.

5.4.3 Pruebas Especiales de Laboratorio

En la categoría de Laboratorio, la referencia de *Science*, pertenece a un grupo multinacional sobre el genoma de *T. cruzi*, donde participó en rol protagónico, J.L. Ramírez. La referencia del *Journal of Biological Chemistry* es del grupo de R. Rangel-Aldao. Las referencias del *Journal of Clinical Microbiology* pertenecen al grupo colaborativo de W. Mosca y R. De Hübsch sobre la respuesta inmunitaria de la enfermedad de Chagas, y el segundo artículo al grupo de N. Añez y de J.L. Ramírez, sobre las nuevas formas de identificación molecular del *T. cruzi* en la enfermedad de Chagas. La otra referencia de esa revista es de J.L. Ávila. Otro grupo importante en las referencias de *PLoS Neglected Tropical Diseases*, es el de H.J. Carrasco, y también el multinacional de A. Schijman donde participa B. Alarcón de Noya, así como el de A. Mijares. En las referencias de *Acta Tropica* aparece de nuevo la colaboración de N. Añez y J.L. Ramírez; y el artículo de J.J. Puigbó entre varios coautores.

En la referencia de *Parasitology Research* están los nombres ya citados de manera múltiple en secciones previas, de A. Morocoima, H.J. Carrasco, L. Herrera, y S. Urdaneta-Morales. De igual manera aparece una referencia de J.L. Ávila en esa revista. En uno de los artículos de *Infect Immun* aparecen de nuevo los nombres de B. Alarcón de Noya, H. Acquatella, I. Mendoza, J. Castro, O. Noya, T. Abate, y J. Torres,

entre un nutrido grupo de coautores. La siguiente referencia de esa revista pertenece a otra colaboración de los grupos de N. Añez, J.L. Ramírez, encabezada por N. Lander.

5.4.4 Desarrollo de nuevos Tratamientos

La categoría de Tratamiento tiene como referencias a trabajos en revistas tope al grupo de J.A. Urbina, y en menor grado a G. Benaím, A. Paniz-Mondolfi, y H.A. Carrasco, al igual que A. Martí-Carvajal. El grupo de J.A. Urbina abarca las referencias de publicaciones como *Science*, *Journal of Biological Chemistry*, *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, y *Lancet Infectious Diseases*; mientras que Benaim y Paniz-Mondolfi son coautores de la referencia en *Nature Rev Cardiol*. Las tres referencias del *International Journal of Cardiology* son de los grupos de H.A. Carrasco y D.F. Dávila, respectivamente.

5.4.5 Control de Vectores

En la categoría de Control de Vectores la referencia tope, de nuevo, es de H. Acquatella en *Circulation*, seguido de un artículo de coautores importantes ya nombrados, como H.J. Carrasco y J.D. Ramírez, en la referencia de *PLoS One*. Los artículos de *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, son de M. Reyes-Lugo y A. Rodríguez-Acosta; así como del grupo de N. Añez, y el de M.D. Feliciangeli. La referencia de *PLoS Neglected Tropical Diseases* le pertenece también al grupo de M.D. Feliciangeli, al igual que la de *Trends Parasitol* y una de las tres de *Acta Tropica*. Las otras dos referencias de esta revista son del grupo de N. Añez.

5.4.6 Epidemiología

El primer lugar es para la referencia del *Lancet Infectious Diseases* que encabeza como primera autora M.E. Grillet de un grupo multinacional sobre enfermedades tropicales. Las siguientes dos referencias del *American Journal of Tropical Medicine*

and Hygiene, son del grupo del grupo de N. Añez con H.A. Carrasco, H. Parada, y el grupo de J.L. Ramírez. La siguiente referencia, del *International Journal of Cardiology* es del grupo de D.F. Dávila con M. García-Saldivia como primer autor. Las referencias de *PLoS Neglected Tropical Diseases*, le pertenecen en este orden, a R. Briceño-León; al grupo multinacional encabezado por A. Schijman de Argentina donde participa como coautor, N. Añez, de Venezuela; y en otro grupo internacional, J.A. Urbina. Las tres referencias de *Acta Trop* pertenecen al grupo de N. Añez; y en las de *Mem Inst Oswaldo Cruz*, están en este orden, Briceño-León, N. Añez, O. Noya y B. Alarcón de Noya junto a T. Abate. Las referencias de *Cadernos de Saúde Publica* son de N. García-Jordán de la Universidad de Oriente; R. Briceño-León de la UCV, y de R. Bonfante-Cabarcas de la Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado, en Barquisimeto, Lara.

5.4.7 Conclusiones Preliminares

Lo primero que llama la atención de los datos en la Tabla I, es la coincidencia de autores venezolanos, dentro y fuera del país, con los investigadores de grupos líderes de las contribuciones médicas y científicas consideradas en las secciones precedentes sobre cada etapa de las investigaciones sobre Chagas. Este resultado podría ser considerado como intuitivamente obvio, excepto que escapa a las críticas y confirma la validez y eficacia del análisis cuantitativo, como método complementario a la evaluación del impacto académico y social de las investigaciones científicas [33].

Los autores y coautores venezolanos más prolíficos en publicaciones de gran impacto mostradas en la Tabla I, sin embargo, también publicaron en revistas nacionales, ya sea mediante la presentación de casos clínicos o estudios de interés local, como a través de revisiones periódicas que actualizaron a nuestros médicos e investigadores sobre la marcha de la enfermedad de Chagas.

Otra conclusión inescapable tiene que ver con la participación activa de esos autores prolíficos, en múltiples categorías de la investigación sobre la enfermedad de Chagas, con algunos de ellos en rol protagónico a través de todo el espectro que va desde el nivel macro de la epidemiología y control de vectores, la clínica y especialidades como la cardiología y la patología, con el dominio de toda la tecnología que las acompaña; así como en la farmacología y terapéutica que requiere la evaluación de medicamentos tradicionales o el desarrollo de nuevos tratamientos. De igual forma, muchos de esos investigadores tomaron ventaja de equipos humanos multi y transdisciplinarios a escala internacional, para completar sus estudios a nivel molecular, tanto bioquímico e inmunológico como genético, sin contar con otro tipo de colaboraciones globales donde intervinieron múltiples colegas para estandarizar y validar procedimientos variados, de gran utilidad diagnóstica, clínica y terapéutica.

Finalmente, después de un desglose del impacto concreto, práctico, científico, médico y social, de estos autores en términos de hallazgos sobre cada una de las categorías mencionadas, y analizadas en detalle en cada etapa de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas entre 1919 y 2020, sobresale una lista de autores que es necesario destacar para futuras generaciones. Además del justo reconocimiento a estos investigadores, esta aproximación bibliométrica no pretende clasificar o evaluar los mejores autores pues el éxito, además del talento y la formación académica o científica, requiere de factores externos e imprevisibles tales como las circunstancias, infraestructura, equipos, y ambiente de trabajo entre otros elementos [427].

5.4.8 Líderes del Impacto Cienciométrico

Del análisis ya visto de la Tabla I, es evidente la preponderancia de ciertos autores en cada una de las seis categorías allí expresadas. En Cardiología y Cardiopatología, por ejemplo, resulta obvio que el líder absoluto es H. Acquatella

seguido de H.A. Carrasco, D.F. Dávila e I. Mendoza. H. Acquatella como autor, tiene publicaciones del más alto impacto internacional no solo en cardiología, sino también en Tratamiento, Control y Epidemiología, ya citadas, aparte de cuidar la actualización de sus colegas locales a través de revisiones periódicas en revistas nacionales como la Gaceta Médica de Caracas [24, 158, 428].

H.A. Carrasco, prolífico autor de trabajos clave en cardiología, patología, laboratorio, control y epidemiología, ha sido parte de varios grupos transdisciplinarios de investigación, al igual que H. Acquatella. Al consultar el impacto cuantitativo del líder, H. Acquatella, este acumula hasta la fecha, 3.757 citaciones a sus trabajos en *RG*, con un índice $h=26$, es decir, 26 trabajos con al menos 26 citaciones. Este y otros indicadores según *RG* señalan que “*La puntuación de Harry Acquatella es superior al 95% de todas las puntuaciones de los miembros de ResearchGate*”⁵⁵ [20 millones de miembros afiliados].

En la categoría de Antígenos sobresalen los nombres del finado J.L. Ávila, y de R. Rangel-Aldao al igual que en Laboratorio. R. Rangel-Aldao acumula 2.488 citaciones en *GS*, con un índice $h=23$. En la categoría de Laboratorio destacan los nombres de J.L. Ramírez, N. Añez, y H.L. Carrasco, el primero con 4.279 citaciones en *GS* e índice $h=34$. N. Añez tiene 2.860 citaciones en *RG* y un índice $h=27$. H.L. Carrasco tiene 2.234 citaciones en *RG* con un índice $h=22$. En la categoría de Tratamiento, el líder indiscutible es J.A. Urbina con 11.854 citaciones en *RG* y un índice $h=60$; le siguen en este orden cuantitativo, A. Paniz-Mondolfi que tiene acumuladas 4.674 citaciones y un índice $h=30$ en *RG*. A. Martí-Carvajal con 3.295 citaciones en *GS* y un índice $h=29$. G. Benaím con 2.393 citaciones en *RG* y un índice $h=25$ en *RG*.

⁵⁵ <https://www.researchgate.net/profile/Harry-Acquatella/scores>

En Control de Vectores la líder es la finada M.D. Feliciangeli con 5.080 citaciones en *GS* y un índice $h=39$. Le sigue N. Añez quien también destaca en este grupo con los valores ya referidos de 2.860 citaciones en *RG* y un índice $h=27$. H.L. Carrasco tiene 2.234 citaciones en *RG* con un índice $h=22$. Finalmente, en Epidemiología, resaltan como líderes en impacto cuantitativo, de nuevo, N. Añez y un índice $h=26$, seguido de H. Acquatella con índice $h=25$; B. Alarcón de Noya con índice $h=25$ y 2.291 citaciones en *RG*; M.E. Grillet con índice $h=24$, y 1.613 citaciones en *RG*.

En resumen, y como conclusión de este breve análisis de productividad, los principales líderes venezolanos de grupos de investigación en la enfermedad de Chagas en Venezuela, citados aquí, llenan los más altos niveles de excelencia en impacto cuantitativo, comparables o superiores a profesores titulares y editores de universidades elite de países avanzados, al menos a partir de las dos últimas décadas cuando se generalizó esta práctica de medición académica [429].

En su conjunto, los 12 autores analizados arriba tienen un índice h con una mediana de 26, y un valor correspondiente a 3.077,5 citaciones por sus trabajos. En este sentido, y para conocer el significado práctico de estos índices con relación a profesores titulares de universidades de investigación, y editores de revistas en Estados Unidos, es pertinente citar el siguiente resumen de un reciente estudio sobre este tema en el sector médico-docente de ese país [430]:

“Debido a la ausencia de un registro formalizado de educadores médicos, hicimos un muestreo de los miembros de la junta editorial disponibles –considerados como un proxy para identificar a los educadores médicos de “carrera”- para establecer valores de índice h . Estos se determinaron mediante la Web of Science, WoS, y GS, y se utilizó la búsqueda en Internet para determinar su rango académico. También se determinó la correlación entre los índices h de los autores derivados de WoS y GS. Resultados: Se identificaron 130 editores -95 profesores

titulares, 21 profesores asociados, 14 profesores asistentes-. Se observó una diferencia significativa entre los índices *h* de profesores titulares y profesores asociados / asistentes - $p < .001$ -. La mediana de los índices equivalió a 14 para los profesores titulares; 7 para profesores asociados y 6,5 para profesores asistentes. Los índices *h* de MD y PhD no difirieron significativamente.” Nota: Subrayado nuestro.

5.4.9 Reconocimientos Académicos

Los autores de mayor impacto cuantitativo por sus investigaciones en la enfermedad de Chagas y de *T. cruzi*, son también beneficiarios de los más altos honores académicos del país. En este sentido cabe destacar a los ex presidentes de la Academia Nacional de Medicina, J.A. O’Daly Serraille, J.J. Puigbó, y H. Acquatella; así como a los Individuos de Número, F. Pifano, E. Tejera, A. Gabaldón, J. Convit, B. Bruni Celli, O. Hernández Pieretti, V. Ruesta, J.A. O’Daly Carbonell, C. Blandenier de Suárez; a los Miembros Correspondientes Nacionales, J.F. Torrealba, y A.E. Paniz-Mondolfi; Miembro Correspondiente Extranjero, I. Palacios; Invitados de Cortesía, J.L. Ávila Bello, y R. Rangel Aldao.

Investigadores de este calibre también han recibido los más importantes premios de ciencia del país, como aquellos recibidos por H. Acquatella, tales como el Premio Nacional de Medicina, 1979, y el premio, *Blaine Brower, American College of Physicians*. El Premio Nacional de Ciencias, a J.V. Scorza, 1982; a J.L. Ramírez, en 2005; Premio Lorenzo Mendoza Fleury de la Fundación Empresas Polar, a J.L. Ávila, 1983; J.A. Urbina, 1997; J. Bubis, 2005; F. Tapia, 2005; G. Benaím, 2007; M.E. Grillet, 2019; y A. Paniz-Mondolfi, 2019. El Premio Nacional de Medicina, Luis Razetti, a R. Rangel-Aldao, J.L. Ramírez, e I. Galindo, entre otros galardonados, 1994. El Premio Interamericano de Ciencia y Tecnología, Manuel Noriega Morales, de la Organización de Estados Americanos, a R. Rangel-Aldao, 1985. Premio, Mujer Internacional del Año

-International Woman of the Year- del *International Centre of Biography, Cambridge, Reino Unido*, a M.D. Feliciangeli de Piñero, 1999.

6. Discusión General

La evidencia presentada en este trabajo indica en forma contundente el beneficio para el país de un siglo de investigaciones sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi*, al menos entre el descubrimiento germinal de E. Tejera en 1919, y 2017 cuando las publicaciones internacionales de autores venezolanos alcanzaron su nivel máximo, como lo indica la Figura 1. Es cierto, también, que en las dos últimas décadas de este siglo la enfermedad reemergió en Venezuela, al igual que otras dolencias transmitidas por vectores en medio de la crisis humanitaria que vive el país, producto de la más absoluta incompetencia del sector oficial para ofrecer con eficacia la atención sanitaria que amerita Venezuela [2, 3].

Pero no es menos cierto que en este siglo de observaciones científicas, actividades docentes, fortalecimiento de instituciones, y medidas sanitarias, el país prosperó hasta alcanzar los más altos niveles de excelencia que dicta la calidad internacional de la ciencia y la salud pública [4, 13, 428]. Así lo demuestran los autores y coautores venezolanos mediante publicaciones científicas de gran altura en contenido, fiabilidad, aplicabilidad y altura internacional como lo indica la Tabla I. Sin duda alguna.

En este recorrido de cien años dividido en cinco etapas de investigaciones según el patrón de publicaciones nacionales e internacionales de nuestros científicos y médicos, registradas en PubMed, se demostró cómo evolucionó la ciencia nacional en forma similar al del estamento científico contemporáneo, resultante del trabajo en equipo y la participación en grandes redes multinacionales de colaboración científica

[431], como lo indican las Figuras 7, 9, 12 y 15. El despegue de las publicaciones venezolanas ocurre entre 1934 y 1968 como producto de la inventiva, dedicación, y perseverancia de tres grandes maestros, J.F. Torrealba, F. Pifano, J.J. Puigbó, y sus respectivos grupos de trabajo y discípulos, como es evidente en las Figuras 4 y 5.

Es a partir de ese trabajo pionero, como en este ensayo consideramos cuatro vertientes que resultan de la trascendencia científica y social de varias generaciones de autores y coautores. En primer lugar, la evolución de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi*, guiados por el propósito de explorar y registrar las respectivas contribuciones criollas a los aspectos clínicos, fisiopatológicos, terapéuticos y epidemiológicos de la enfermedad en Venezuela, así como la respectiva relevancia en el contexto internacional de la medicina y la ciencia.

En segundo lugar, la comprobación internacional por terceros, de la pertinencia, validez y vigencia de los resultados de la investigación científica por connacionales. Es decir, en qué medida estos hallazgos aportaron valor al conocimiento clínico y científico de la enfermedad de Chagas y *T. cruzi*, en todas las categorías aquí examinadas. Además del impacto cuantitativo ya visto en la sección 5, esta medición se complementa con la revisión del estado del arte de los adelantos más recientes de la literatura internacional sobre la enfermedad de Chagas.

En tercer lugar, revisamos la forma como se llevó a cabo esta actividad científica por nuestros propios investigadores, que de manera simultánea contribuyó a formar y fortalecer instituciones de asistencia, docencia e investigación médica del más alto nivel de excelencia internacional.

En cuarto lugar, reconocer de la manera más explícita posible, a los sucesores generacionales de esos grandes pioneros que hicieron posible el despegue y despliegue

pleno de nuestra capacidad científica tanto en el estudio de la enfermedad de Chagas como de *T. cruzi*.

6.1 Evolución de las Investigaciones

En la primera etapa de estas investigaciones, representada en las Figuras 1-3, es posible constatar como durante ese período inicial de observaciones clínicas y epidemiológicas por aquellos grandes maestros y sus equipos colaborativos, comenzó la cartografía de la endemia en Venezuela. Destaca allí el estudio longitudinal de cuatro años del grupo de J.J. Puigbó en la localidad endémica de Belén que demostró cómo fue posible reducir la infección por *T. cruzi* de 47,3% a 17,3%, durante ese período de seguimiento mediante el examen clínico, radiológico, electrocardiográfico y serológico de los sujetos en estudio [66].

En esa etapa germinal también se formaron los sucesivos ductores de buena parte de nuestros especialistas en medicina tropical, cardiología, patología, control de vectores, epidemiología, y ciencias básicas, típicas ya de la segunda etapa de 1971 a 1987, como se puede observar en las Figuras 6 y 7. En ese entonces, la ciencia venezolana comenzó a despuntar con un claro perfil de corte internacional a través de la formación de equipos multi y transdisciplinarios, sumado este factor a una mayor interacción entre autores y temas.

A pesar de una productividad bibliográfica relativamente reducida, es en la segunda etapa, cuando se profundizan notables avances en el diagnóstico clínico de las principales manifestaciones de la enfermedad de Chagas, con la ayuda de tecnologías de punta como, por ejemplo, la ecocardiografía bidimensional por el grupo de H. Acquatella [432], la cineangiografía ventricular y la electrocardiografía de alta frecuencia, por el equipo de H.A. Carrasco [96, 97].

En la patología de la miocarditis chagásica, C.B. Suárez, identificó en forma categórica la presencia del parásito en la fibra miocárdica [293], un hallazgo que 13 años más tarde, en 1999, fue confirmado a escala tisular y molecular por el grupo transdisciplinario e inter-institucional en el que participaron médicos como H.A. Carrasco, y científicos como N. Añez y J.L. Ramírez, M.A. Chiurillo, y P. Guevara, entre otros. Este grupo, mediante la biopsia intracardiaca, el examen histopatológico y la técnica molecular del PCR, pudo hallar la presencia de amastigotes en el tejido vivo [221].

En esta segunda etapa mejora también la identificación de antígenos para el desarrollo de nuevos métodos serológicos de diagnóstico de la fase crónica de la enfermedad de Chagas, mediante el apoyo de técnicas de exploración inmunológica como *western blots*, o moleculares como la traducción *in vitro* de proteínas de *T. cruzi*, en 1986-87, por el grupo de R. Rangel-Aldao [104, 105]. El avance temático más importante, sin embargo, fue en la epidemiología a escala nacional, como lo indica la Figura 7, en virtud de la contribuciones de varios grupos de investigación como el de J.J. Puigbó [433], H. Acquatella [114], F. Moleiro e I. Mendoza [282], entre otros.

El hallazgo fundamental ocurrió en el programa de control de la enfermedad de Chagas, que entre 1981 y 1984, produjo, en una zona endémica como el distrito Roscio del Estado Guárico, una reducción “*en los sujetos seropositivos del 47,8% al 17,1%*” [114]. Este trabajo fue confirmatorio de otros anteriores de la primera etapa, y premonitorio de mayores avances en años sucesivos, del control de la enfermedad de Chagas [13].

La tercera etapa, entre 1988 y 1997, marca entonces el comienzo del mayor impacto bibliográfico, médico y científico en las investigaciones de autores nacionales, como lo señala la Figura 8, con avances en todas las categorías del presente ensayo,

que se indican en la Figura 9; a la vez que la conectividad entre autores y temas tomó entonces el complejo perfil de las interacciones transdisciplinarias propias de la ciencia internacional [274]. En cardiopatología, por ejemplo, destacaron los hallazgos ecocardiográficos sobre la miocarditis chagásica y la fibrosis miocárdica, a cargo del grupo de H. Acquatella en 1988, [120]. El mismo grupo, con la participación de cardiólogos excepcionales como F.W. Torres, J.A. Condado, e I.F. Palacios, reportó en 1995, las anormalidades en la reactividad vascular coronaria de pacientes chagásicos [434].

El grupo de H.A. Carrasco, publicó entre 1990 y 1997, una serie de artículos sobre el funcionamiento cardíaco, electro- y ecocardiográfico, hemodinámico y bioquímico, de pacientes chagásicos [122, 134, 435, 436]. De igual forma, sobresalieron los trabajos de D.F. Dávila y colaboradores, entre 1988 y 1996, sobre las anormalidades del sistema parasimpático cardíaco [124, 437, 438], las neuropatías en la enfermedad de Chagas [439], y los mecanismos de control autonómico cardíaco en pacientes chagásicos [440], así como el efecto de la serotonina en la miocarditis chagásica aguda en animales de experimentación [441].

El grupo de I. Mendoza, con la participación de F. Moleiro y otros distinguidos cardiólogos, produjo una interesante publicación en 1992 sobre la muerte súbita en la enfermedad de Chagas [126], y en 1994 formaron parte del *Comité de Electrofisiología -"USCAS"- sobre el Tratamiento de Arritmias ventriculares en la enfermedad de Chagas* [127].

El refinamiento de los métodos de diagnóstico serológico fue notable en esta etapa, y se produjeron resultados esclarecedores de la fisiopatología de la enfermedad de Chagas, con una serie de trabajos del grupo de J.L. Ávila entre 1989 y 1999, los cuales revelaron la existencia de un fenómeno autoinmune o de mimetismo inmune

[132], ante la reactividad cruzada de sueros chagásicos y de leishmánicos contra epítomos antigalactosil -alfa 1-3- manosa [142, 442], residuos cerebrósidos [443], anti-galactosil -alfa 1—galactosa [444] [141]. Estos trabajos de Ávila recibieron la inmediata atención de la literatura especializada [445]. El tema es aún controversial, si bien hay evidencias que indican la participación de la autoinmunidad en la etiología de la miocarditis chagásica, tanto en pacientes [446], como en modelos experimentales inducidos por *T. cruzi* [447].

El grupo de J.A. O'Daly Carbonell, del IVIC, añadió en 1994 otra pieza más a la complejidad inmunológica de la enfermedad de Chagas, al no hallar antígeno alguno de *T. cruzi*, como “*factor determinante en la patogenia de la miocardiopatía chagásica.*” [448], si bien este grupo reportó años antes, en 1987, una actividad inmunosupresora del hospedador, con extractos proteicos del parásito invasor [449].

A la clínica, patología y diagnóstico inmunológico le siguieron en esa etapa, los desarrollos de nuevos tratamientos contra la enfermedad de Chagas, por parte del grupo de J.A. Urbina, quienes entre 1990 y 1997, desplegaron una intensa actividad para demostrar como el uso de inhibidores de la biosíntesis del ergosterol parasitario, puede revelar nuevos blancos terapéuticos contra la enfermedad de Chagas, tanto en experimentos *in vitro* como *in vivo* [450]. Esta línea de investigación alcanzará su auge en las dos siguientes etapas.

La marcha de los avances en las investigaciones sobre Chagas en esta tercera etapa, sin embargo, continuó su acelerado curso en el campo del control de vectores con los trabajos de L. Herrera y S. Urdaneta-Morales del IZET, quienes reportaron en 1992, a *D. marsupialis* como reservorio urbano de *T. cruzi* en el valle de Caracas [155], así como *R. rattus* en 1997 [157]. Estos hallazgos serían el preámbulo del brote caraqueño del contagio de la enfermedad de Chagas por vía oral [226].

En cuanto a la conectividad de autores y temas, la Figura 9 muestra la explosión bibliográfica de esta etapa, 1988-1997, con una gran expansión del tema cardiopatológico sobre la miocarditis chagásica, y los nombres de autores destacados como D.F. Dávila, I. Mendoza, H.A. Carrasco y H. Acquatella, así como H. Parada, F.W. Torres, y E. Palacios-Pru, entre otros. La segunda categoría de mayor expansión fue la de Antígenos, solapada con la de pruebas especiales de Laboratorio, y entre ambas sobresalieron los nombres de J.L. Ávila y J.A. O'Daly Carbonell y L.E. Serrano, con las referencias arriba citadas sobre la respuesta inmune de la enfermedad de Chagas.

En esa misma categoría también destacaron los nombres de R. De Hübsch, T. Abate y M.J. Levin un investigador argentino, desaparecido tempranamente, quien formó parte del grupo multinacional de R. Rangel-Aldao. También sobresalió W. Araque, de la Universidad de Carabobo en Valencia. En las pruebas de Laboratorio destacó W. Mosca, del Instituto de Biomedicina, ya citado, y los doctores J.L. Burguera y M. Burguera. La categoría de menor presencia es la de Vectores, con varios autores en su mayoría relacionados con la finada M.D. Feliciangeli. A pesar del elevado número de contribuciones de esta etapa, nótese que casi todas las categorías aún permanecieron relativamente distantes entre sí, en particular el área de Tratamiento, donde el súper nodo fue J.A. Urbina, referido arriba.

En la cuarta etapa, 1998-2012, las Figuras 10 y 11 muestran el progreso de una manera relativamente uniforme en todas las categorías, lo cual representa el grado de madurez que adquirió en el panorama científico y médico, las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas. En este período, se produce el verdadero entrecruzamiento de todas las categorías como lo indica la Figura 12, donde las múltiples flechas en rojo señalan la dirección del flujo conector de autores y campos de investigación. En este

sentido, es posible observar en un rol central en cardiopatología, a un selecto grupo estelar de especialistas como F. Moleiro, J.A. Octavio, H. Acquatella, M. Montes de Oca, D.F. Dávila, S.H. Torres, R.O. Odremán, J.R. López, A. Torres, entre otros. Es decir, que aumentó considerablemente la cantidad de los nodos más destacados en el estudio cardiológico de la enfermedad de Chagas, en esta etapa plétórica de publicaciones de circulación internacional.

En Epidemiología, el nodo central fue N. Añez de cuyo grupo se originó la mayor conectividad hacia otros equipos de científicos como, M.A. Chiurillo y P. Guevara integrantes del grupo de J.L. Ramírez. En primer plano, también estuvo el grupo de B. Alarcón de Noya y colaboradores inter-institucionales, cuyos trabajos en esta etapa hicieron historia por sus contribuciones sobre la enfermedad de Chagas por vía oral, ya referidos. En Antígenos se destacó el nombre de M. Berrizbeitia, del Instituto de Biomedicina y Ciencias Aplicadas de la Universidad de Oriente, así como investigadores latinoamericanos entre ellos, C. Ponce, E.S. Umezawa, y A.O. Luquetti, del grupo multinacional, *BioNova*, que organizó y dirige R. Rangel-Aldao. También figuró en este racimo de autores, científicos como O. Noya, A.L. De Lima-Rivero, y R. Bonfante-Cabarcas.

En control de Vectores, la figura central en esta etapa fue, de nuevo, M.D. Feliciangeli, de donde partieron las flechas de conectividad hacia múltiples direcciones, solapada esta categoría con Epidemiología y en menor grado con Antígenos. En Laboratorio, coincidente con Epidemiología, destacan los nombres de M.T. Fernández-Mestre y Z. Layrisse, y N. Lander del grupo de J.L. Ramírez, así como O.M. Alarcón Corredor, y M.C. Pérez-Aguilar y L. Herrera-Martínez.

Lo que más destacó de esta etapa, sin embargo, fue la categoría de Tratamiento con el nodo central en J.A. Urbina, cuyos trabajos citados arriba, sobre los inhibidores

de la biosíntesis de ergosterol en *T. cruzi*, tienen como participantes a G. Benaím, A.E. Paniz-Mondolfi, y C. Sanz-Rodríguez. G. Benaím también se destaca como investigador independiente por sus resultados con bloqueadores de la acción del calcio en el parásito, ya citados.

Finalmente, en la Quinta Etapa, 2013-2020, se puede apreciar en la Figura 15 la complejidad de las conexiones entre autores y categorías, que alcanza allí su máximo nivel histórico al punto que es difícil identificar en las redes, algún nodo principal. Este hecho es una manifestación del alto grado de madurez e interconexión de las investigaciones sobre Chagas y *T. cruzi*, en particular cuando se comparan las respectivas topologías de las redes que aparecen en las Figuras 4-5 de la Primera Etapa, con las Figuras 12 y 15 de las dos últimas etapas. No obstante, están presentes allí todos los protagonistas de cada categoría a partir de la segunda mitad del siglo pasado, quienes, como lo indica la Tabla I, adquirieron los más altos niveles de excelencia internacional por sus respectivas investigaciones y publicaciones.

En resumen, desde el descubrimiento germinal de E. Tejera en 1919 y en especial a partir de la década de los setenta del siglo pasado, fue posible cartografiar en Venezuela, la clínica, fisiopatología, el tratamiento y la epidemiología de la enfermedad de Chagas, así como la demostración del control de vectores y estudio de reservorios de *T. cruzi*, como medio de reducción de la endemia, en las zonas rurales del país durante cuatro décadas. En este nuevo siglo, sin embargo, aparecieron nuevos brotes en el país, inclusive en las ciudades, en virtud de la domiciliación de vectores urbanos que facilitaron la infección parasitaria por vía oral, así como la reemergencia de esta enfermedad a escala nacional, ante el descuido sanitario por parte del gobierno, en todo lo que va del presente siglo.

6.2 Comprobación Internacional

En el ámbito internacional, nuestros investigadores participaron como protagonistas de estudios en todas las categorías consideradas en este ensayo, en colaboración con los institutos y organismos multilaterales de mayor prestigio mundial. Las publicaciones de alto impacto arriba citadas así lo demuestran.

En las investigaciones científicas sobre la biología de *T. cruzi* fue posible abarcar un amplio espectro de estudios básicos que van desde la biología celular, el metabolismo, biología molecular, genética y genómica, hasta la secuenciación del genoma del parásito e inclusive, el uso de la edición genética con la técnica CRISPR/cas 9, ya citada.

De este abanico de pesquisas bioquímicas y moleculares se pudo evidenciar una serie de mecanismos clave sobre la diferenciación celular e infectividad del *T. cruzi in vitro*, la reactividad inmunológica cruzada con moléculas del huésped humano, la clonación de antígenos recombinantes, y el desarrollo de estuches de diagnóstico rápido y sobretodo, el desarrollo de nuevos tipos de terapia tripanocida basada en medicamentos ya existentes para otras dolencias. El estudio de la genética del parásito también permitió establecer la taxonomía parasitaria a escala molecular, y su relación con distintas especies de vectores, y con las manifestaciones clínicas de la enfermedad en zonas endémicas.

Estas investigaciones venezolanas alcanzaron un alto sitial internacional por su impacto cuantitativo como lo demuestra la Tabla I de la sección 5 de este trabajo. A estos logros hay que sumar el protagonismo justo de nuestros investigadores en programas regionales y globales de los más destacados centros y organizaciones multilaterales de excelencia clínica y científica del mundo.

La pregunta obligada debe ser, ¿cuál es el estado del arte de esos desarrollos y avances científicos sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi*, y en qué medida acertaron los investigadores venezolanos en cada uno de esos aspectos que cubren un amplio espectro de la medicina y las ciencias biológicas aplicadas a esta enfermedad tropical?

En la categoría de cardiopatología, por ejemplo, el estándar internacional que aparece en la revista tope, *Circulation*, es una extensa revisión de 452 referencias bibliográficas, publicada en 2018, con el título de “*Cardiomiopatía de Chagas: una actualización del conocimiento y la gestión clínica actual: una declaración científica de la American Heart Association*, de múltiples investigadores entre los que aparece H. Acquatella, como parte de los coautores [11]. En el uso de la ecocardiografía en pacientes chagásicos, se publica en 2018 un reporte con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía por un grupo de autores de Brasil, Canadá, Estados Unidos y Brasil, cuyo primer autor es H. Acquatella [245]. Luego, en 2020, hay otro artículo del mismo tenor, en *Amer. J. Trop Med & Hyg*, sobre las estrategias de pruebas cardíacas no invasivas para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en una zona no endémica, de múltiples autores españoles y, de nuevo, con la firma del venezolano H. Acquatella [246].

La patología de la enfermedad de Chagas descrita por investigadores venezolanos ha sido comprobada in extenso, tanto en la parte clínica con las fases agudas, latente o indeterminada, y la crónica. De igual forma, hay confirmación plena por estudios independientes [451-453], de los principales hallazgos patológicos de la miocardiopatía chagásica referidos en las secciones precedentes, entre ellos los del grupo de J.J. Puigbó [433] y de C.B. Suárez [12].

La miocardiopatía chagásica generó muchas preguntas sobre su etiología a escala celular y molecular, entre ellas el tropismo tisular del parásito y el mecanismo

de acción inflamatorio que explique el extenso daño cardíaco que se produce en ciertos casos crónicos [454]. En cuanto a lo primero, la invasión del miocardio o del plexo mesentérico del esófago, por ejemplo, parece obedecer al llamado modelo histotrópico clonal del *T. cruzi*, mediante el cual las variaciones o polimorfismo genético del parásito sería el responsable de la localización de la infección intracelular en determinados órganos del hospedador, en particular la invasión celular por los linajes TcII y TcIII [455], según vimos en el trabajo de los autores venezolanos en la sección 3.2.6. La epidemiología molecular de la enfermedad de Chagas es aún un campo por explorar.

Con relación al mecanismo celular y molecular de la inflamación en la miocarditis chagásica es interesante la observación del grupo brasileño de W. Colli sobre el efecto de las vesículas extracelulares, VE [456] de parásito invasor [457]. Las VE de *T. cruzi* y su efecto etiopatológico como mecanismo de evasión inmunológica de trypanosomas ha sido ampliamente confirmado por diversos autores [451], y es oportuno destacar que en este tipo de observación experimental haya participado R. Piras, del CMDLT, junto al grupo de A. Capron del Instituto Pasteur de Paris, en 1992 [458].

Las VE del *T. cruzi* tienen su contrapartida en *Leishmania* [459], y contienen una mezcla de componentes de la membrana celular, tales como diferentes antígenos del parásito y actividades enzimáticas del tipo de las metabólicas, fosfatasas, peptidasas y transialosidasas, proteínas ribosomales, proteínas que fijan ADN o ARN, actina y tubulina, entre otras [459-461]. Lo interesante de las VE es que parecen jugar un rol en la patogenicidad de *T. cruzi* que explicaría el histotropismo y la consecuente inflamación tisular de la fase aguda de la enfermedad, a través de la estimulación de citocinas como IL-4, IL-6, IL-10 y TNF sobre el tejido cardíaco [462, 463]. La

presencia intracelular del parásito unido a la inflamación persistente podría ser la responsable del fenómeno de autoinmunidad y/o del mimetismo inmunitario de la fase crónica de la enfermedad de Chagas [446].

Con relación a los mecanismos celulares de la invasión parasitaria al huésped humano, un campo de mucha actividad del laboratorio de R. Piras y M. Piras, en particular sobre el rol de las proteínas de la superficie de *T. cruzi* y su interacción con cultivos celulares [301-303, 347, 464]. Al respecto, se conoce bien hoy día que muchas de esas proteínas son híper glucosiladas, mucinas, lo que facilita su unión a *galectinas* de la célula huésped, y de esa manera facilitan la entrada del parásito a los tejidos humanos, además de burlar la respuesta inmunitaria con el recubrimiento de mucinas [465-467].

El mecanismo tisular de la invasión celular de *T. cruzi*, aparte de la presencia de mucinas y la acción sinérgica de las VE, está cada día más claro, un proceso que resume en forma magistral la investigadora brasileña N.W. Andrews, de la Universidad de Maryland. Existen, pues, muchas observaciones experimentales sobre este tema, reportadas desde 1975 en adelante por numerosos autores [468], entre ellos varios venezolanos como R. Piras y M. Piras junto a D. Henríquez [374].

La invasión por *T. cruzi* de células en cultivo subvierte el mecanismo de reparación de la membrana celular de mamíferos, un proceso que involucra la exocitosis de lisosomas regulada por iones de calcio [469]. En una primera fase de la penetración del parásito, la forma trypomastigote se adhiere a la membrana de la célula hospedadora a través de sus proteínas de superficie, y allí en la membrana celular de la célula hospedadora produce una lesión que causa el influjo de calcio extracelular, así como señales biomoleculares para aumentar el calcio iónico intracelular y el AMP cíclico. En forma inmediata se produce una segunda fase mediante la cual se produce

exocitosis de lisosomas que a su vez liberan esfingomielasa, ASM, y ceramida que se adhiere a la parte externa de la membrana celular hospedadora. De esta manera, la membrana enriquecida en ceramida envuelve al trypomastigote facilitando así la invaginación del parásito en una vacuola parasitófora producto de la fusión de lisosomas secretan aún más ASM y ceramida, que engrasa la entrada de la vacuola hasta unirse ésta a microtúbulos que le sirven de guía o “rieles” hacia el interior de la célula hospedadora. Los trypomastigotes envueltos en las vacuolas parasitóforas ricas en ceramida, reclutan a más lisosomas y así se resguardan en el interior de la célula invadida, para luego escapar de esas vacuolas mediante un proceso también señalizado por calcio y AMP cíclico. El resultado final es la transformación celular de trypomastigotes en amastigotes intracelulares, capaces de parasitar diversas vías metabólicas y utilizar esas vías en su propia reproducción [468, 470, 471].

La participación de los iones de calcio en el mecanismo de invasión de trypomastigotes a las células hospedadoras explicaría, al menos en parte, la acción de medicamentos como la amiodarona como bloqueador de los flujos intracelulares de calcio [472] y, por ende de la penetración del parásito, como mecanismo del tratamiento experimental de la enfermedad de Chagas, según los reportes de G. Benaím y colaboradores [353]

Los métodos de investigadores venezolanos para lograr *in vitro*, la diferenciación celular de *T. cruzi*, de formas proliferativas o epimastigotes a las infectivas como metacíclicos y trypomastigotes, también ha sido confirmada por varios reportes independientes [473, 474]. Esta afirmación vale para la metaciclologénesis producida *in vitro* en medios axénicos por los grupos de J.A. O'Daly Carbonell [107], y V.T. Contreras [383], así como por R. Rangel-Aldao y R. Piras, en cultivos celulares con células de mamíferos [111, 305, 475]. Más aún, la literatura internacional también

confirma plenamente los estudios de R. Rangel-Aldao y colaboradores, sobre el rol del AMP cíclico como mediador intracelular de la diferenciación de *T. cruzi* en las formas infectivas del parásito [111, 473, 476, 477].

La acción del AMP cíclico en la diferenciación de epimastigotes a metacíclicos, sin embargo, aún dista de ofrecer detalles mecanísticos, celulares y moleculares, como los de la invasión parasitaria [478]. En resumen, está plenamente confirmado que todas las enzimas metabólicas del nucleótido cíclico están presentes en el parásito, tales como las diferentes variantes de adenilato ciclasas, fosfodiesterasas, y la proteína quinasa TcPKA [479]. Algunas de estas enzimas han sido clonadas y sujetas a la manipulación genética en distintas formas de *T. cruzi*; y como ejemplo de ello es pertinente citar las subunidades catalíticas y las regulatorias de TcPKA [480-482], pero aún se desconocen los blancos específicos de acción y regulación de la enzima. No obstante, la actividad de TcPKA es esencial para *T. cruzi* por cuanto la transformación del parásito mediante un gen que codifica un inhibidor de la subunidad catalítica de TcPKA, es letal para *T. cruzi* [483]. Otro indicio de la acción de TcPKA sobre la metaciclogénesis, por ejemplo, parece residir en el mecanismo de inducción de la enzima transialidasa, y de allí facilitar la transformación celular de epimastigotes en metacíclicos o trypomastigotes [484]. Estos resultados confirman una vez más, los resultados de R. Rangel-Aldao y colaboradores [111].

En la categoría de Antígenos de *T. cruzi* y en particular las pruebas rápidas de diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas, citadas en el presente trabajo [183] un estudio independiente de investigadores de Bolivia y de un centro internacional de investigaciones en Barcelona, España, confirmaron la utilidad del Stat-Pak en trabajos de campo, en los siguientes términos [485]:

“Actualmente, según las pautas establecidas por el Programa Nacional de Chagas [de Bolivia], el serodiagnóstico de la enfermedad se realiza primero mediante un cribado rápido con el RDT Chagas Stat-Pak.”

En 2021, un grupo estadounidense reportó resultados similares de alta sensibilidad y especificidad de este estuche de diagnóstico rápido con antígenos recombinantes, en ensayos de campo de inmigrantes hispanos en el área metropolitana de Washington, la capital estadounidense [486].

En cuanto al diagnóstico directo de la parasitosis chagásica mediante la técnica de PCR, descrito en las secciones precedentes por varios grupos de investigación, entre ellos el de J.L. Ramírez del IBE/IDEA y N. Añez de la ULA [190], la metodología ha sido estandarizada por un grupo multinacional latinoamericano en el cual participaron varios investigadores venezolanos [241].

En el desarrollo de nuevos tratamientos de la enfermedad de Chagas, basado en el efecto tripanocida de los inhibidores de la biosíntesis del ergosterol por el parásito, según los estudios del grupo de J.A. Urbina [206], hay suficientes evidencias de grupos independientes que confirman esta posibilidad, si bien es cierto, que el trayecto al objetivo final es todavía distante y tortuoso [487, 488]. Igual ocurre con el uso de la amiodarona como tripanomicida según los trabajos del grupo de G. Benaím [353], un efecto que también ha sido confirmado por investigaciones independientes [489]. La mayor dificultad con ambos enfoques reside en la escasez de ensayos clínicos eficaces para una enfermedad “huérfana” o desatendida [490].

En la categoría de Control de vectores quizás lo más saliente de las investigaciones de autores venezolanos es lo planteado por M.D. Feliciangeli en 2009, en cuanto a la imposibilidad de erradicar la enfermedad mediante el uso de insecticidas, en parte por la adaptación ecológica de los triatominos, su domiciliación y migración urbana [13], tal como lo confirma N. Añez en 2020 [25]. A esto hay que añadir la

infección chagásica por vía oral descrita por el grupo de B. Alarcón de Noya [418], los nuevos reservorios zoonóticos de la endemia [224], y el empobrecimiento de nuestra población tanto urbana como rural, estudiada por R. Briceño-León [229]. La literatura internacional comprueba ampliamente estas conclusiones de investigadores venezolanos [491-493].

Los resultados de la epidemiología de la enfermedad de Chagas, producidos en Venezuela por numerosos autores [1, 262, 288], coinciden también con los de otros investigadores sobre el panorama de la endemia en la América Latina, no solo por las condiciones socioeconómicas de una población empobrecida con pocas opciones de atención sanitaria pública ante una enfermedad desatendida [494], escasas soluciones farmacéuticas [495] y, sobretodo, la ausencia absoluta de vacunas [496].

Esta breve revisión sobre la confirmación de los resultados de nuestros investigadores, por colegas de distintos centros de nivel internacional, coincide con la muestra de artículos de la Tabla I, lo cual ratifica una vez más el grado de excelencia alcanzado por la medicina y las ciencias biológicas del país durante el siglo XX.

6.3 Evolución Institucional

En 1919, cuando E. Tejera produjo sus publicaciones sobre *T. cruzi* [7, 8] no había en el país soporte institucional alguno para la investigación médica o científica, no existía pues, ni siquiera el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social cuya fundación data de 1936 [497], ni tampoco hubo un Instituto de Medicina Tropical que apoyara ese tipo de investigación científica hasta 1947 [49].

A principios del siglo pasado, entre 1902 y 1909, el investigador por excelencia en enfermedades tropicales y el primero en identificar tripanosomas en Venezuela, fue el bachiller R. Rangel [498], cuyas fuentes de financiamiento, infraestructura y equipamiento de laboratorio provinieron del gobierno nacional, del Laboratorio de

Bacteriología del Hospital Vargas, de la Junta Administradora de los Hospitales, de las Gobernaciones donde hizo sus estudios de campo, y hasta de la Presidencia de la República de esa época [337]. Pudo, sin embargo, Rangel, anticipar por una década al futuro descubrimiento de E. Tejera, al preguntarse, “¿Cuántos cuadros mórbidos en el medio rural no se deberán a parásitos de esta misma familia? [*Schizotrypanum cruzi*]?” [498].

Con relación a esos años formativos de varias generaciones de médicos y científicos, durante la primera y segunda etapa de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi*, entre 1950 y 1970, un trabajo reciente de J. Requena y colaboradores, en Gaceta Médica de Caracas, describe con lucidez aquella época, apoyado en una base de datos bibliográfica propia, que refiere la situación institucional de entonces en los siguientes términos [4]:

Las investigaciones en salud usualmente están circunscritas a hospitales y laboratorios de investigación. En Venezuela, en los inicios de la actividad esta fue llevada a cabo por individualidades como parte de su práctica profesional acoplada a la docencia. Con el proceso de institucionalización de la ciencia aparecieron nuevas instancias de investigación y se empezaron a generar grupos de investigación de corte multidisciplinario para atender la complejidad de los problemas bajo estudio.”

Esos grupos de investigación a los que alude la referencia citada, se comenzaron a formar tempranamente por tres de los pioneros de la enfermedad de Chagas en Venezuela: a partir de 1955 por J.F. Torrealba [81]; 1960 por F. Pifano [499]; 1966 por J.J. Puigbó y J.A. Suárez entre otros de ese grupo [67]. Así lo ilustran las Figuras 4-5, de la Primera Etapa. La evolución ulterior hacia una mayor complejidad de todo orden, en grupos de trabajo y colaboraciones intra e inter-institucional, así como regionales e internacionales, ocurre en las postrimerías del siglo pasado como puede verse en las Figuras 9, 12 y 15.

Son múltiples y variados los factores que facilitaron esa evolución colectiva hacia el trabajo en equipo. Por una parte, está el fuerte apoyo gubernamental que experimentó el país a partir de la creación y establecimiento del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social en 1936, al cual estuvo adscrito el IVIC desde 1959 hasta el nuevo siglo, así como la creación del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas, CONICIT, en 1969, con un presidente-fundador excepcional como M. Roche [500], sumado a los Consejos de Desarrollo Científicos y Humanísticos de las Universidades Nacionales [501].

Por la otra parte, están las nuevas instituciones que se crearon en el país a partir de 1958, como la Facultad de Ciencias de la UCV [502]; la Universidad Simón Bolívar creada en 1967, que comenzó a operar en 1970 [503]; la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes en 1969 [504]. La Universidad de Oriente en 1958 [505]; la reapertura de la Universidad de Carabobo en 1958⁵⁶; Universidad Centro-occidental Lisandro Alvarado en 1962 [506]. A estas instituciones, entre otros centros académicos, hay que sumar los programas de becas de doctorado en el exterior, y también los de las universidades nacionales y organismos como el CONICIT, FUNDAYACUCHO, CDCH, e IVIC, a partir de la década de los setenta hasta principios del presente siglo [507].

Las nuevas oportunidades y ventajas que ofreció el país a partir de 1987, en pleno apogeo de estas instituciones académicas, produjo una corriente masiva de varias generaciones de investigadores médicos y científicos, provenientes muchos de ellos, de las áreas de influencia y escuelas de pensamiento de los grupos líderes en las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi*, que aparecen con gran destaque en las Figuras 9, 12 y 15, es decir, a partir de la tercera etapa y subsiguientes,

⁵⁶ https://es.wikipedia.org/wiki/Universidad_de_Carabobo#Reapertura

de 1988 a 2020. Allí cabe resaltar la influencia de los institutos y laboratorios citados en la Sección 4.5 de este ensayo, es decir, de las universidades nacionales, UCV, UC, ULA, UDO, USB, el IVIC, y el IDEA.

De igual forma, fue importante el impacto de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas para reforzar la cardiología en Venezuela [283], en distintos y variados centros asistenciales públicos, como el Hospital Universitario de la UCV y del Ministerio de Sanidad/Salud [11]; el Hospital Miguel Pérez Carreño [508]; el Instituto Venezolano de Los Seguros Sociales, IVSS [509, 510], el Centro de Investigaciones Cardiovasculares de la ULA [166]. La influencia de los investigadores en Chagas se extendió también al sector privado con el Centro Médico-Docente La Trinidad [302], y fortaleció a hospitales privados como el Centro Médico de Caracas [162], así como también al Instituto Diagnóstico [285].

En total, durante este período de cien años, se crearon y fortalecieron al menos 16 centros de excelencia en investigación científica y médica en las universidades e institutos arriba citados, como es evidente en la sección 4.5 de este trabajo. Allí se formaron estudiantes de pre y postgrado, y centenares de investigadores y especialistas en áreas que se extienden a todo el espectro de la medicina tropical y las ciencias biológicas más avanzadas.

Las generaciones que sucedieron a los tres grandes maestros de las investigaciones sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi* en Venezuela, como lo demuestra este estudio en la Sección 5, abarcan entre sus miembros, a decenas de investigadores que por sus trabajos y contribuciones científicas y sociales al país, alcanzaron las más altas posiciones, premios, honores y distinciones académicas de Venezuela y del exterior.

6.4 Los Sucesores y el Reto ante el Futuro Próximo

La mayoría sino todos los autores venezolanos, residentes en el país, responsables de las publicaciones en revistas de alto impacto internacional referidos en la Tabla I, son adultos mayores de 65 años y algunos de ellos, entre los más prolíficos, superan los 75 años de edad. A este factor de lento relevo generacional, debido principalmente a la diáspora del talento nacional hacia países más democráticos y avanzados [511], hay que sumar el desmantelamiento de la infraestructura de apoyo a la investigación científica en las universidades nacionales, que en forma acelerada ocurre desde 2003 [512]. La política gubernamental de la primera década del siglo XXI acabó con toda esa infraestructura e impulsó la diáspora de talentos por motivos político-ideológicos [513]. En su trabajo sobre las investigaciones en ciencias de la salud en Venezuela, J. Requena y colaboradores, enfatizan e ilustran esta realidad generacional mediante la siguiente conclusión en 2018 [4]:

- *“De hecho, las ciencias de la salud es probablemente la actividad profesional más afectadas por la fuga de talentos con un 18 % de todos los investigadores fugados, responsables ellos de la publicación de un 37 % del capital intelectual venezolano perdido”*
- *Como consecuencia la edad promedio de los investigadores en salud ha llegado a ser 52 años en la actualidad. Es decir, con cada año calendario que transcurre el investigador promedio venezolano en ciencias de la salud envejece cuatro meses.”*

En cuanto al financiamiento de la ciencia se refiere, el país, en muchos aspectos, está cercano a la era cuando se funda el CONICIT a finales de la década de los sesenta, que luego desaparece en 2001 para dar paso al Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación, FONACIT [20], en una acelerada marcha autodestructiva hacia el pasado, mediante políticas públicas que llevaron el país a su presente situación caótica [513, 514].

El futuro próximo, sin embargo, no es tan sombrío como parece ante estos hechos, pues un cambio de gobierno impredecible pero no imposible, podría facilitar la construcción de una realidad científica muy distinta, al tomar ventaja nuestro país de la “geolocalización y vinculación” del talento expatriado [511].

Como es sabido, muchos de nuestros compatriotas se encuentran en posiciones de privilegio en países avanzados de distintas partes del mundo, como Estados Unidos, Canadá, Europa, Asia y Oceanía, aparte de algunos países latinoamericanos como Argentina, Brasil, Colombia, Chile, México y Perú, con una buena posición científica. Para ello será necesario restaurar la democracia liberal en Venezuela y producir reformas políticas, económicas y sociales que faciliten la gobernanza inteligente y promuevan un país competitivo en ciencia, tecnología e innovación [21].

7. Conclusiones

El producto de un siglo de investigaciones en Venezuela sobre la enfermedad de Chagas y su agente causal, *Trypanosoma cruzi*, representa al menos, cuatro décadas de avances sobre la clínica, fisiopatología, tratamiento, epidemiología y control y prevención de esta dolencia en Venezuela. Estos desarrollos permitieron la formación de sucesivas generaciones de investigadores médicos y científicos venezolanos a partir de los trabajos de tres grupos germinales de maestros en medicina tropical, cardiología y patología, como J.F. Torrealba, F. Pifano, y J.J. Puigbó, entre otros como G.A. Maekelt, J.A. Suárez, y J.V. Scorza.

El flujo de investigaciones y resultados científicos sobre la enfermedad de Chagas permitió el fortalecimiento y prosperidad de una serie de instituciones asistenciales, docentes y de investigación creadas por la democracia venezolana a partir de 1958, alcanzando su máximo nivel entre 1988 y 2020.

Entre estas instituciones e infraestructura de investigación científica, figuran de forma prominente en las distintas categorías que cubren la totalidad del estudio sobre Chagas y *T. cruzi*, 16 centros de excelencia de las universidades nacionales UCV, USB, ULA, UC, UDO, UCLA, e institutos de investigación como el IVIC y el IDEA. Los avances sobre Chagas tuvieron amplia repercusión en la educación universitaria de pre y postgrado, así como en la asistencia sanitaria de hospitales públicos y privados, además de darle impulso a especialidades médicas como la cardiología, medicina interna, patología, serología, y la epidemiología.

El amplio éxito logrado en Venezuela se proyectó hacia el exterior con la publicación de trabajos de investigadores venezolanos en revistas de gran impacto cuantitativo tanto en medicina como en las ciencias biológicas, además del reconocimiento del talento nacional mediante su participación en proyectos regionales e internacionales con centros de excelencia mundial.

Los líderes de este esfuerzo colectivo, así como muchos de sus discípulos a través de al menos seis décadas de trabajo científico son reconocidos mediante evidencias verificables en las redes profesionales, por su posición superior al 95% de los más productivos investigadores del mundo.

Lo más extraordinario de este largo trayecto investigativo de un siglo, sin embargo, fue observar cómo la visión de conjunto de estos héroes, los llevó a explorar y reportar sus resultados de un amplio abanico médico y científico de la enfermedad de Chagas, y las ciencias biológicas avanzadas, en un país donde la investigación aún no forma parte de la enseñanza o siquiera del diseño curricular de la medicina.

Los retos que plantea el futuro previsible para la ciencia y la medicina venezolana son innegables y formidables por su magnitud. La crisis humanitaria del país, la pandemia, la reemergencia de enfermedades vectoriales, la diáspora de talento,

y el desmantelamiento del estamento científico del país, suponen barreras que en apariencia lucen infranqueables a corto y mediano plazo. En este sentido, cabe citar un reciente trabajo de D. Laya y H. Vessuri, en 2019, el cual resume muy bien lo ocurrido en Venezuela con relación a las políticas públicas de ciencia y tecnología, en inglés STP, en las dos más recientes décadas [515]:

“La politización de la STP nacional durante este período desembocó en el desmantelamiento de la estructura científica y técnica que se había establecido hasta finales de los 90: no solo se politizaron estructuras como el IVIC, sino que se intervino en la propia dinámica de la ciencia. actividad mediante la limitación de recursos orientados a formas de hacer ciencia distintas de las vinculadas a “las necesidades de la gente”, de acuerdo con los criterios del gobierno.”

No obstante lo anterior, el producto de este siglo de investigaciones sigue vigente tanto en el talento expatriado en posiciones clave de centros de excelencia del exterior, como en la demostración palpable que sí es posible alcanzar los máximos niveles de calidad científica con importantes beneficios sociales para Venezuela. Solo un cambio hacia un nuevo país, democrático, libre y competitivo, nos permitirá de nuevo la prosperidad que el país reclama con urgencia.

8. Agradecimientos

A la Academia Nacional de Medicina, por brindar la oportunidad a quien escribe, de participar en interesantes y retadores debates sobre diversos temas y especialidades de la medicina, en particular la cardiología, patología y epidemiología, así como la historia de muchos descubrimientos de las ciencias biológicas del país, que fueron una fuente de inspiración para este ensayo. El autor también expresa su gratitud a los revisores expertos en las respectivas categorías objeto de este estudio, que con gran generosidad aceptaron dedicar tiempo y esfuerzo para mejorar la forma y contenido del presente trabajo.

Entre ellos cabe mencionar a B. de Noya del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela; N. Añez de la Universidad de Los Andes; F. Tapia, del Instituto de Biomedicina de la Universidad Central de Venezuela; E. Ferrer, del Instituto de Investigaciones Biomédicas, “Dr. Francisco Triana Alonso”, de la Universidad de Carabobo; J.L. Ramírez, del Centro de Biotecnología del IDEA; J.A. Urbina, del Centro de Biofísica y Bioquímica del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas; A. Mendoza, del Instituto de Biología Experimental de la Universidad Central de Venezuela; J.A. O’Daly Carbonell, de la Academia Nacional de Medicina; R. Briceño León, de la Universidad Central de Venezuela; A. Martí-Carvajal, de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo; A. Soyano, de la Academia Nacional de Medicina; F. Martín Piñate, de la Academia Nacional de Medicina; J. Requena de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales.

Este trabajo ha sido tal vez, el más difícil de llevar a cabo por su extensión y complejidad, si bien la experiencia produjo fuertes emociones al registrar este largo trayecto de las investigaciones científicas venezolanas, y compartir en alguna medida, la obra de tantas personalidades que dieron su ejemplo en la orientación e inspiración de tantos venezolanos, como ductores, colegas y discípulos.

El Autor

9. Adenda: Foro Virtual Historiográfico, 1919-2021

El siguiente intercambio emerge de varios colegas que sugirieron este colofón basado en la experiencia vivida durante este siglo de investigaciones médicas y biológicas en nuestro país. Algo similar hizo M. Roche a propósito de su biografía sobre Rafael Rangel, publicado en su segunda edición en 1978 [498]. En aquella ocasión se trató de un seminario presencial en el Hospital Vargas de Caracas, con especialistas en

siquiatría que opinaron sobre los hallazgos del libro relacionados a la personalidad del precursor de la medicina experimental y la parasitología en Venezuela [498].

En este ensayo se trata, más bien, de un foro sin barreras de tiempo y espacio, para dar respuesta, en lo posible, a la siguiente pregunta: ¿Qué motivó la intensa y fructífera actividad científica sobre la enfermedad de Chagas y *T. cruzi*, reseñada en este manuscrito?

9.1 E. Tejera, 1970:⁵⁷

“También es un recuerdo que no puedo olvidar, ahí [en Río de Janeiro] conocí a Carlos Chagas, eras un hombre sufrido, callado, más bien áspero, pero lo que fue extraordinario fue la acogida que me dispensó y muchos de los brasileños –que algunos debían haber sido amables y sobre todo partidarios de Chagas- me decían: “¿Cómo ha logrado usted domesticar a este hombre?” Chagas no era manso, era suave, no era agradable de gran corazón. ¡Valga este recuerdo a ese hombre, quien tuvo la gentileza de pedirme que yo diera una charla en Río de Janeiro sobre la enfermedad de Chagas! Ese hombre estaba contento, ¿por qué? Porque era la revancha, era la demostración de que aquello no lo había inventado como decían muchos, de que aquello era la verdad misma y, sobre todo, porque hasta allí va la canallada, la maldad y, sobre todo, la envidia. Desgraciadamente, debo decirles, no es para ponerse celoso en nuestro país, lo que es más abundante que el petróleo es la envidia.”

9.2 F. Pifano, 2001:

“Todo mi ejercicio profesional había sido en enfermedades que condiciona la situación geográfica del trópico venezolano. La Cátedra de Medicina Tropical la fundó el Doctor Enrique Tejera, el 1 de febrero de 1926. Por lo que está cumpliendo 75 años. Tres cuartos de siglo!. Se daba una clase semanal de Patología Tropical a los estudiantes de la Facultad de Medicina. Al Doctor Enrique Tejera le sucede en la Jefatura de la Cátedra, el Doctor Martín Vegas. El 21 de enero de 1942 concursé por la jefatura de la cátedra, siendo el jurado los Dres. Enrique Tejera, JR Rísquez y JM Ruiz Rodríguez. Continué con la consulta de Endemias Rurales que prácticamente se confundía con las actividades docentes de la Cátedra y con el Servicio de Medicina el Dr. Ruiz Rodríguez.” [516]

9.3 B. Bruni Celli, 2003:

Mi condición de patólogo formado en la década de los años cincuenta me permitió vivir una etapa decisiva en el tema de la cardiopatía chagásica...A los jóvenes de entonces el tema nos

⁵⁷ Archivos del Dr. F. Kerdel Vegas, 2016. Comunicación al Autor

intrigaba, especialmente por que leíamos los trabajos en que José Francisco Torrealba desde San Juan de los Morros y con una sorprendente clarividencia proclamaba que la causa de las miocarditis de campesino venezolano era fundamentalmente producida por la enfermedad de Chagas, ya descrita extensamente en Argentina, Brasil e inclusive en Venezuela. Igualmente, el maestro Félix Pifano en la Cátedra de Patología Tropical le daba a la enfermedad un peso fundamental como la causa de las miocardiopatías que con frecuencia veíamos en las mesas de autopsia. Esta prédica al fin contagió a mucha gente, entre ellos a Juan José Puigbó, a Gilberto Morales Rojas y el grupo nuestro de Patología del Hospital Vargas. El tema era motivo de apasionantes discusiones. Un sábado de noviembre de 1950 resolvimos José A. O'Daly, Edmundo Enríquez Cedraro, Luis Carbonell y yo, ir a visitar a José Francisco Torrealba en San Juan de los Morros. Manejaba Luis Carbonell una recién estrenada camioneta marca Ford. Llegamos como a las 10 de la mañana y estaba en el corredor de su casa acostado en una hamaca leyendo un libro que acababa de editarse con el tema de las miocarditis parásito-carenciales. Cuando leyó algunas páginas de la casuística allí expuesta, con su pintoresco lenguaje nos dijo, yo no tengo la menor duda de que esto es enfermedad de Chagas.... Hoy [en 2003] cuando hemos escuchado los extraordinarios resultados de una investigación de campo realizada con la más seria y rigurosa metodología científica y con las más precisas técnicas, sobre el mismo tema y en cierta forma cumplida bajo la inspiración inmediata de los trabajos de Torrealba, en el Centro de Investigaciones José Francisco Torrealba, fundado, sostenido y regentado por Acquatella, que durante 23 años, desde 1980, ha funcionado en San Juan de los Morros...” [517]

9.4 J.J. Puigbó, 2003:

- *En esta historia del progreso del conocimiento sobre la enfermedad de Chagas, la medicina venezolana ha jugado un papel importante. Efectivamente este progreso se debió en nuestro medio al control de la transmisión de la enfermedad lograda por el Ministerio de Sanidad Asistencia Social, MSAS, conducida por el Dr. A Gabaldón al frente de la Dirección de Malariología, 1949, al desarrollo de las investigaciones conducidas por el grupo del Instituto de Medicina Experimental [Pifano y col.], del Hospital Vargas [G Morales Rojas y col.], B Bruni Celli y col.] del Hospital de Valencia [J López y GA Maekelt y col.] del Departamento de Enfermedades Cardiovasculares del MSAS [JJ Puigbó y Nava Rode, García Barrios y col.] del Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela [JA Suárez, C Suárez y col.],*
- *Estas investigaciones tienen tanto más valor cuanto han sido realizadas a pesar de la indiferencia o a veces incluso de la hostilidad manifiesta de aquellos sectores de la sociedad que estarían obligados a propiciarlas, pero que por el contrario parecen castigar la chispa de creatividad indispensable para la realización de estas investigaciones. En nuestro medio se hace necesario mantenerse atado con firmeza al sueño de poder alcanzar un objetivo que posea intrínseca nobleza, de una ilusión que ayude al investigador a dominar la frustración y a sobrevivir para acometer algo de trascendencia.” [518]*

9.5 H. Acquatella, 2003:

- *“En ocasiones un evento banal constituye un enorme estímulo personal. De estudiante de Medicina recuerdo la enorme emoción que tuve al leer la única referencia de venezolanos en el afamado libro de Emile Brumpt justamente sobre la enfermedad de Chagas. Allí nació mi interés en esta enfermedad.*
- *Al regresar a través del CONICIT [de un año sabático en San Francisco] obtuvimos un equipo de ecocardiografía para el Hospital Universitario y pudimos demostrar en forma no invasiva la elevada frecuencia del aneurisma apical en pacientes chagásicos. Esto constituye un “marcador” de la enfermedad con implicaciones pronósticas desfavorables. Adicionalmente la ecocardiografía bidimensional permitió detectar también lesiones segmentarias en otras paredes del corazón similares a fibrosis por infarto miocárdico.*
- *En un intento de ampliar estas inquietudes iniciamos gestiones para renovar el equipo del Hospital Universitario. Después de búsquedas infructuosas el Dr. Raimundo Villegas me propuso en 1980 organizar el recién creado Centro de Investigaciones “José Francisco Torrealba” en San Juan de los Morros.*
- *Para 1987 publicamos a nivel internacional lo obvio. Venezuela había hecho un avance notable en enfermedad de Chagas gracias a la labor de los equipos de sanidad formados por Gabaldón: 25 años después del inicio de la campaña confirmamos una disminución de la seropositividad desde 48 % a 15 % para la población general y desde 18 % a 0,2 % en los menores de 10 años.*
- *Y también motivó trabajos de colaboración con grupos fuera del país. Con el Dr. Igor Palacios venezolano prominente que trabaja en Boston se hizo un estudio sobre disfunción endotelial coronaria en pacientes chagásicos.” [362].*

9.6 H.A. Carrasco, 1994

- *“El conocimiento de los factores pronósticos de esta enfermedad es escaso; como en muchas otras condiciones cardíacas, la presencia de signos clínicos y radiológicos de insuficiencia cardíaca congestiva se ha reconocido como un signo de mal pronóstico a corto plazo. En aquellos sin insuficiencia cardíaca congestiva, las anomalías del ECG como el bloqueo aurículo-ventricular completo, el bloqueo de rama derecha e izquierda, la fibrilación auricular¹ y las arritmias ventriculares complejas se han incriminado como indicadores de pronóstico. También se ha afirmado que el ECG durante las primeras etapas asintomáticas de la infección fue capaz de distinguir a las personas con una lesión cardíaca potencialmente letal de las que tenían un buen pronóstico...*
- *En conclusión, nuestros resultados subrayan el papel protagonista de la magnitud del compromiso miocárdico en la evolución de los pacientes chagásicos crónicos. Las arritmias*

ventriculares aumentaron significativamente la mortalidad sólo en pacientes con una fracción de eyección > 0,29. Por tanto, la preservación de la función miocárdica es la principal medida en el tratamiento de los pacientes chagásicos crónicos. [436]

9.7 N. Añez, 2020, 2021

- *“A pesar de los efectos causados por T. cruzi en la población expuesta a esta endemia, incluida una incidencia anual de 28.000 casos en la región y 12.000 muertes cada año, la enfermedad de Chagas todavía se considera como la más desatendida de las enfermedades tropicales, debido esto al hecho que ha sido poco estudiada, y a menudo ignorada por las instituciones financieras, e incomprendida por los responsables de la formulación de políticas públicas, y abandonado su control por y/o gobiernos nacionales en la mayoría de los países donde esta dolencia es endémica.” [25]*
- *“El texto [del manuscrito] tiene magia. Me puse a revisar sin ánimo de ir muy lejos y me llevó sin pestañear hasta la tercera etapa...Es historia real, nada novelada, atrapa y no suelta...Me gusta porque puedo sugerir con colores sobre las mismas palabras.”⁵⁸*

9.8 B. Alarcón de Noya, y R. Ruiz-Guevara, 2020

- *“Las mujeres [ante las enfermedades tropicales] tienen una morbilidad añadida derivada del embarazo y el parto, con una cifra estimada en 2017, de unos 80 millones de casos relacionados con más de 800.000 años vividos con discapacidad. En paralelo, 16 infecciones parasitarias causan casi un millón de muertes, 3 millones de casos y 96 millones de años de vida ajustados por discapacidad, AVAD, anualmente. De estos 16 parásitos, 5 pueden transmitirse verticalmente al feto [malaria, toxoplasmosis, enfermedad de Chagas, leishmaniasis visceral y tripanosomiasis africana] o durante el parto [trichomoniasis].” [519].*
- *Imagino que [el manuscrito] le llevó varios meses su escritura pues no es un trabajo sencillo. Pasará a nuestra literatura como un "milestone" pues en verdad esta muy completo y su lectura es ágil... es un maravilloso aporte a la ciencia venezolana, latinoamericana y mundial sobre la Enfermedad de Chagas, Haciendo historia...⁵⁹*

⁵⁸ Comunicación al Autor

⁵⁹ Comunicación al autor

9.9 M.D. Feliciangeli, 2006

“En conclusión, los resultados proporcionan evidencias que indican como la fumigación de la casa rural es improbable que elimine el R. prolixus en Venezuela. El efecto de las casas rociadas puede no solo ser revertido por las poblaciones de palmeras circundantes, sino también por poblaciones de triatominos residuales peridomésticos. Por lo tanto, será necesaria la vigilancia perpetua en Venezuela y, posiblemente, igual en Colombia donde predomina R. Prolixus. [520]

9.10 E. Ferrer, 2017, 2021

- M.D. Feliciangeli de Piñero: *“En 1977, con una Beca-Sueldo de la Universidad de Carabobo, viaja a Londres para realizar primero un Diplomado en el Colegio Imperial de la Universidad de Londres en el Departamento de Zoología y Entomología aplicada en Ascot, Berkshire, Inglaterra, de julio de 1977 a julio 1978, obteniendo el Diploma de Membresía del Colegio Imperial. Posteriormente, en el Departamento de Biología Pura y Aplicada del Colegio Imperial de Ciencia y Tecnología de la Universidad de Londres en Ascot, Berkshire, Inglaterra, realiza su Doctorado -Philosophy Doctor, PhD- el cual culmina en Julio de 1982 con la aprobación de su tesis titulada: “Estudios sobre Taxonomía, distribución y ecología de Flebotominos de Venezuela” de la cual salieron 9 publicaciones y es el tema que sería su pasión de estudio a lo largo de su vida científica.”[309]*
- *El trabajo me pareció excelente, al principio pensé que sería una labor ardua, por lo extenso [236 páginas], pero realmente fue una lectura muy amena e interesante, lo felicito, me parece un excelente trabajo, muy bien engranado en todos los aspectos.⁶⁰*

9.11 R. Briceño-León, 2007, 2021

- *“Mi impresión es que se trató de una comunidad científica que tenía pasión por la ciencia y por sus metas profesionales individuales, pero que también tenía una pasión y sentido de país, que creía que con su esfuerzo contribuía a una sociedad más sana y más justa. Fue*

⁶⁰ Comunicación al autor

durante décadas un grupo de académicos empeñados desde su pequeña esquina -el de una enfermedad rural postergada- en contribuir con el desarrollo completo del país...

- *Los avances han sido muchos desde el punto de vista del conocimiento, la construcción de una comunidad científica y las acciones de control emprendidas y las metas con ellas alcanzadas. Sin embargo, la enfermedad de Chagas sigue siendo una dolencia descuidada por la sociedad y los gobiernos, así como abandonados están gran parte de los pacientes que la sufren o están con riesgo de contraerla.”[227]*
- *He terminado de leer, y debo decir, de disfrutar, la lectura del texto sobre los cien años de investigaciones sobre la enfermedad de Chagas en Venezuela. Felicitaciones, es un trabajo estupendo que oscila entre la historia de la ciencia y la sociología de la ciencia, que lee bien y que permite mostrar las múltiples interconexiones en la que fue la construcción de una red de investigadores de gran calidad académica y, en mi experiencia, de una gran calidad humana.”⁶¹*

9.12 W. Mosca, 2020

“La reinfección de los pacientes juega, pues, un papel importante en la evolución de la patología cardíaca de la enfermedad de Chagas; los vectores visitantes podrían mediar en la transmisión relevante del Trypanosoma cruzi; y el diagnóstico basado en la detección de anticuerpos no podría tener la sensibilidad requerida... En conclusión: Debido a estas nuevas observaciones es necesaria una actualización de la epidemiología de la enfermedad de Chagas, así como de su historia natural y, más adelante, un mejor diagnóstico para revisar los paradigmas que permitan orientar y adecuar el control epidemiológico a la nueva realidad.”[262]

9.13 A. Martí-Carvajal, 2021

- *“...el mejor libro de semiología cardiológica que tuvimos como estudiantes fueron los pacientes con miocardiopatía chagásica internados en el Hospital Central de Valencia; luego vienen, en lugar respetuoso los libros de Cossio y Padilla, y Zarco. Durante nuestro período de preparador en la Cátedra de Fisiopatología, en la Universidad de Carabobo, y siendo*

⁶¹ Comunicación al autor

aficionado a la Cardiología, y deseosos de aprender a leer electrocardiogramas, el Dr. Vytautas Subacius nos recomendó el libro del Dr. Joao Tranchesi; pero, sin un paciente mermado por el *T. cruzi*, no hubiese sido posible confirmar la palabra leída con los hechos vívidos del electrocardiograma de tan afectados pacientes.

- Este ensayo es una epistemología de los 100 años precedentes de la enfermedad de Chagas en Venezuela... ¿Qué forma tiene la evolución científica de esta enfermedad en Venezuela? La que muestra en las cuatro figuras, que exponen la ausencia del participio, si no del gerundio; fue haciéndose de la mano de los voluntariosos que entendieron que ella era, es, y seguirá siendo un problema de salud pública. Para infortunio de los pacientes, no hay cura, que la han buscado.”⁶²

9.14 N. García-Jordán, M. Berrizbeitia y colaboradores, 2017

“...el patrón habitual de la transmisión de la infección por *T. cruzi* puede estar cambiando, ya que *T. maculata*, asociado principalmente a ambientes silvestres y del peridomicilio, se encuentra actualmente en un proceso de cambio, adaptándose a ambientes poco habituales para el establecimiento de su nicho ecológico. Las variables epidemiológicas asociadas a la infección por *T. cruzi*, reportadas en este estudio demuestran la dinámica de la transmisión de la enfermedad en la actualidad para las poblaciones rurales del estado [Sucre] y éstas hacen posible a la vez que se mantenga la cadena epidemiológica tanto del parásito, como de los vectores involucrados en la transmisión de la enfermedad. La detección de casos seropositivos en menores de 10 años revela transmisión vectorial activa, lo cual debe ser tomado en cuenta por el sistema de salud pública gubernamental como una alerta epidemiológica para que sean aplicadas las medidas de control respectivas.” [422]

9.15 J.A. Urbina, 2018, 2021

- “Un cambio reciente en la comprensión científica de la patogenia de la enfermedad de Chagas crónica, ha llevado al consenso de que todos los pacientes seropositivos a *T. cruzi* deben recibir tratamiento etiológico con fármacos anti-*T. cruzi*. Los fármacos actualmente disponibles,

⁶² Comunicación al Autor

benznidazol y nifurtimox se desarrollaron en forma empírica hace más de 40 años y son eficaces en la enfermedad de Chagas aguda, congénita y crónica temprana [pediátrica], pero los estudios observacionales en la enfermedad crónica establecida prevalente indicaron que su eficacia es sustancialmente menor y variable; Además, los receptores de cualquiera de los fármacos suelen experimentar efectos adversos que pueden llevar a la interrupción del tratamiento en un 10-30%.”

- *“...debido a la historia natural de la enfermedad, sigue existiendo una necesidad urgente de biomarcadores de respuesta temprana a los nuevos tratamientos.” [17]*
- *Me parece, este libro, un excelente análisis de la producción científica venezolana sobre la enfermedad de Chagas, que no tiene precedentes en ésta o cualquier otra disciplina.”⁶³*

9.16 G. Benaím, A. Paniz-Mondolfi y colaboradores, 2020:

- *“No existe una cura eficaz para la enfermedad de Chagas, que es causada por la infección por el parásito Trypanosoma cruzi, transmitido por artrópodos. En la búsqueda de nuevos fármacos para tratar la enfermedad de Chagas, se han identificado posibles dianas terapéuticas aprovechando las diferencias entre los mecanismos implicados en la homeostasis del Ca²⁺ + intracelular, tanto en humanos como en tripanosomátidos.*
- *La identificación de nuevos objetivos antiparasitarios intracelulares ligados al calcio está ampliando rápidamente el conjunto de posibles opciones terapéuticas contra las infecciones por tripanosomátidos. Debido a que la toxicidad basada en el objetivo y los efectos secundarios pueden surgir debido a la reactividad cruzada con homólogos humanos, se recomienda precaución cuando se observan las diferencias estructurales entre especies, eligiendo preferiblemente inhibidores antiparasitarios altamente selectivos. Muchos de estos compuestos ya son una parte relevante del arsenal clínico actual para tratar la enfermedad de Chagas y es probable que lo sigan siendo en el futuro previsible; los ejemplos incluyen el agente antiarrítmico amiodarona y derivados emergentes de benzofurano, así como los bloqueadores de los canales de calcio.” [200]*

⁶³ Comunicación al Autor

9.17 J.L. Ramírez, 2020:

“La investigación en enfermedades desatendidas a menudo se enfrenta a obstáculos formidables, no solo por las características únicas de cada modelo biológico, sino también por los menores fondos que reciben los proyectos de investigación. En el caso de Trypanosoma cruzi, agente etiológico de la enfermedad de Chagas, el primer borrador del genoma publicado en 2005 no estaba completo, e incluso después de la implementación de estrategias de secuenciación más avanzadas, hasta la fecha no se dispone de un mapa cromosómico definitivo. Sin embargo, el primer borrador del genoma permitió a los investigadores seleccionar genes a la carta, producir proteínas in vitro para estudios inmunológicos y predecir objetivos de fármacos para el tratamiento de la enfermedad o para ser utilizados en protocolos de diagnóstico por PCR. Además, el análisis del genoma de T. cruzi está revelando características únicas sobre su organización y dinámica.” [299].

9.18 F.J. Tapia, 2021⁶⁴

“Cuando se habló del trabajo de Néstor Añez en Barinas y Barinitas, con tanto Chagas agudo se habló del verdadero quiebre, y me viene a la memoria una frase de Peter Hotez, donde decía que la aparición de leishmaniasis en las zonas periurbanas es un indicador de daño o desequilibrio ambiental, ruptura del ecosistema. Quizás Chagas es también un marcador de disturbio sociopolítico y económico. Pienso en el régimen.”⁶⁵

9.19 A. Mendoza-León, 2021

“Muy interesante el trabajo y muy bien descrita la historia de la investigación, su impacto en las diferentes épocas y su proyección e impacto en el desarrollo pasado, presente y potencial futuro de la ciencia, desarrollo de grupos de investigación e instituciones científico-académicas. Realmente lo disfruté. Felicitaciones por esa integración de hechos, eventos y conjugación en presente y futuro.”⁶⁶

⁶⁴ Comunicación al Autor

⁶⁵ Comunicación al Autor

⁶⁶ Comunicación al Autor

9.20 J Requena, C. Caputo, R. Apitz, A. Soyano, D. Vargas, 2018

- *“Nuestro estudio muestra que es en los hospitales universitarios y los laboratorios de investigación conexos donde se concentra la dilucidación de los problemas locales de salud pública, centrados alrededor de las enfermedades tropicales. A partir de los datos presentados queda claro que la investigación biomédica realizada en Venezuela ha estado a través de todos los períodos estudiados orientada primordialmente hacia problemas locales de salud.*
- *No obstante, a partir de la institucionalización de la ciencia en el país se da comienzo a un flujo significativo de graduados hacia su formación de quinto nivel en el exterior quienes a su regreso a Venezuela se incorporaron a universidades y centros de investigación comenzando a aplicar tecnologías de punta en la investigación nacional, tanto para el avance de estudios ligados a enfermedades tropicales como a otras áreas de la investigación médica. Ese proceso llegó a su apogeo hacia finales del siglo pasado y el primer quinquenio de este siglo para empezar a dar señales de cese para entronizarse el ocaso de la actividad.” [4]*

9.21 A. Soyano, 2021

“Te felicito por este importante aporte, que también puede considerarse como una investigación historiográfica con las técnicas de la cienciometría y similares, de lo cual yo aprendí bastante.”⁶⁷

9.22 F. Martín Piñate, 2021

- *“En el planteamiento del problema motivo de estudio [de este manuscrito] destaca de manera interrogante, el porqué la enfermedad de Chagas sigue siendo en Venezuela una dolencia endémica y reemergente habida cuenta de la intensa actividad investigativa, científica, clínica y asistencial que se ha desarrollado entre 1919 y 2019. El estudio es pertinente porque está dirigido a un Universo formado por investigadores, académicos, gremio médico en general, docentes de pre-grado y post-grado, estudiantes de medicina y autoridades sanitarias del país así como círculos científicos internacionales. Por lo que a mí respecta debo confesarle que el libro me ha resultado de gran aprendizaje, de grandes enseñanzas por la forma magistral que maneja el tema sobre todo en el Marco Teórico Referencial, Investigación de Campo,*

⁶⁷ Comunicación al Autor

Contextualización temática y Discusión, logrando una especie de dialogo con la realidad de estudio, impresiona la innovación tecnológica utilizada, en la cual se aprecia una viva participación de autores e instituciones involucradas en el proceso investigativo.

- *En fin, todo un laborioso trabajo de Lógica Configuracional en la cual destaca una racionalidad interpretativa de gran valor que genera como Fin Ultimo la construcción de una Tesis que da respuesta al problema motivo de estudio. En otras palabras este trabajo está inmerso en la dimensión sistémica de la Investigación Científica y tiene la virtud de brindar una esperanza al Desarrollo Científico y Tecnológico Nacional así como efectivo control epidemiológico tanto para la transmisión oral como vectorial de la enfermedad endémica y reemergente, todo condicionado por la probabilidad de un cambio político-administrativo del país como muy bien lo expresa en las Consideraciones Transitorias y Recomendaciones que de manera explícita propicia mejoras económico –sociales- para la comunidad científica, docente y asistencial actualmente deprimidas por la crisis humanitaria compleja que vive la nación.*
- *Seguro estoy que este texto será de gran impacto en su presentación y divulgación a favor de la Academia Nacional de Medicina y del desarrollo de la Medicina y las Ciencias Biológicas Nacionales.”⁶⁸*

10. Referencias Bibliográficas

1. Añez, N., et al., *Update on Chagas disease in Venezuela during the period 2003-2018. A review.* Acta Trop, 2020. **203**: p. 105310.
2. Grillet, M.E., et al., *Venezuela's humanitarian crisis, resurgence of vector-borne diseases, and implications for spillover in the region.* Lancet Infect Dis, 2019.
3. Hotez, P.J., et al., *Venezuela and its rising vector-borne neglected diseases.* PLoS Negl Trop Dis, 2017. **11**(6): p. e0005423.

⁶⁸ Comunicación al Autor

4. Requena, J., Caputo, C, Apitz, R, Soyano, A, Vargas, D., *La investigación venezolana en ciencias de la salud vista desde sus publicaciones*. Gac Méd Caracas, 2018. **126**(3): p. 246-265.
5. Requena, J., *Estado de la Ciencia y la Tecnología en Venezuela*. , in *Interciencia*. 2017: Buenos Aires.
6. Colmenares Suarez, L.A., *Contribución científica de la Gaceta Médica de Caracas (1893-2002) Una aproximación y dos propuestas*. Gac Méd Caracas, 2007. **115**(2): p. 113-125.
7. Tejera, E., *La trypanosomose americaine ou maladie de Chagas au Venezuela*. . Bull Soc Pathol Exot, 1919. **12**: p. 509-513.
8. Tejera, E., *Tripanosomiasis o enfermedad de Chagas en Venezuela*. Gac Méd Caracas, 1919. **26**: p. 104-108.
9. Torrealba, J.F., *Algo más sobre tripanosomiasis. Ensayos de xeno-diagnóstico*. Gac Méd Caracas, 1934. **41**(33-37).
10. Brumpt, E., *Oxenodiagnóstico. Aplicacao ao diagnóstico de algunas in-feccoes parasitarias e em particular a Tripanosomose de Chagas*. An Paul Med Cirurg, 1914. **3**: p. 97-102.
11. Nunes, M.C.P., et al., *Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation, 2018. **138**(12): p. e169-e209.
12. Blandenier Bosson de Suárez, C.A., *Miocarditis Chagásica aguda y crónica: Una puesta al día de los aspectos morfológicos con especial énfasis de las investigaciones efectuadas en Venezuela*. Gac Méd Caracas, 2019. **127**(3): p. 229-239.

13. Feliciangeli, M.D., *Control de la enfermedad de chagas en Venezuela. Logros pasados y retos presentes*. Interciencia, 2009. **34**(6).
14. Puigbo, J.J., *Contribución al estudio de la miocardiopatía chagásica crónica en Venezuela. Una visión panorámica. Parte I*. Gac Méd Caracas, 2001. **109**(2): p. 155-167.
15. Mucci, J., et al., *The Trypanosoma cruzi Surface, a Nanoscale Patchwork Quilt*. Trends Parasitol, 2017. **33**(2): p. 102-112.
16. Fung, S.Y., et al., *A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses*. Emerg Microbes Infect, 2020. **9**(1): p. 558-570.
17. Urbina, J.A., *The long road towards a safe and effective treatment of chronic Chagas disease*. Lancet Infect Dis, 2018. **18**(4): p. 363-365.
18. Page, K.R., et al., *Venezuela's public health crisis: a regional emergency*. Lancet, 2019.
19. Rangel, R., *Conferencia en la "Sociedad Vargas de Estudiantes de Medicina"*. Rev Soc Vargas Estudiant Med, 1906. **1, 2, 3**(I): p. I:4-13; 2:2-8; 3:8-1.
20. Rangel-Aldao, R., *El cambio necesario de una ciencia periférica: su integración al desarrollo tecnológico e innovador de una futura Venezuela*, in *Planteamientos para una nueva visión de Ciencia, Tecnología y Educación Superior en Venezuela*, C. Bifano, Bonalde, Ismardo, Editor. 2017, Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales: Caracas.
21. San-Blas, G., Levy-Carciente, Sary, Rangel-Aldao, Rafael, *Hacia la Construcción de un Gobierno Inteligente y una Sociedad Democrática y Creativa*, in *Libro Intercadémico 2018, Acad Cienc Fís Mat Nat*, A. Machado-Allison, Editor. 2018, Academias Nacionales de Venezuela: Caracas.

22. Reverol Escalante, A., Peña Ocando, D., *Producción científica venezolana en tres fuentes de datos: un análisis comparativo*. Códices, 2015. **11**(2): p. 47-64.
23. Puigbo, J.J., *Contribución al estudio de la miocardiopatía chagásica crónica en Venezuela. Una visión panorámica. Parte II*. Gac Méd Caracas, 2001. **109**(3).
24. Acquatella, H., *Estado actual de la enfermedad de Chagas en Venezuela y de su manejo terapéutico*. Gac Méd Caracas, 2003. **111**(2): p. 136-156.
25. Añez, N., *Chagas disease in Venezuela: from neglected to re-emerging infection. a critical review*. CientMed, 2020. **1**(2): p. 01-10.
26. Cernile, G., et al., *Network graph representation of COVID-19 scientific publications to aid knowledge discovery*. BMJ Health Care Informat, 2021. **28**(1): p. e100254.
27. Wasserman, S., Faust, K., *Análisis de redes sociales. Métodos y aplicaciones*. 2013, España: Centro de Investigaciones Sociológicas.
28. Barabasi, A.L., N. Gulbahce, and J. Loscalzo, *Network medicine: a network-based approach to human disease*. Nature Rev Genet, 2011. **12**(1): p. 56-68.
29. Gauch, H., *Scientific Method in Practice* 2003: Cambridge Univ Press.
30. Ellegaard, O. and J.A. Wallin, *The bibliometric analysis of scholarly production: How great is the impact?* Scientometrics, 2015. **105**(3): p. 1809-1831.
31. Leydesdorff, L. and S. Milojević *Scientometrics*. arXiv e-prints, 2012.
32. Kaldas, M., et al., *Journal impact factor: a bumpy ride in an open space*. J Investig Med, 2020. **68**(1): p. 83-87.
33. Nestor, M.S., et al., *Rethinking the Journal Impact Factor and Publishing in the Digital Age*. J Clin Aesthet Dermatol, 2020. **13**(1): p. 12-17.

34. Ioannidis, J.P.A., et al., *A standardized citation metrics author database annotated for scientific field*. PLoS Biol, 2019. **17**(8): p. e3000384.
35. Thelwall, M. and K. Kousha, *ResearchGate versus Google Scholar: Which finds more early citations?* Scientometrics, 2017. **112**(2): p. 1125-1131.
36. Saleem, T., *The Hirsch index - a play on numbers or a true appraisal of academic output?* Int Arch Med., 2011: p. 4-25.
37. Sollaci, L.B., and Pereira, Mauricio G., *The introduction, methods, results, and discussion (IMRAD) structure: a fifty-year survey*. J Med Libr Assoc., 2004. **92**(4): p. 506.
38. Atkinson, D., *The Evolution of Medical Research Writing from 1735 to 1985: The Case of the Edinburgh Medical Journal*. Appl Linguist, 1992. **13**(4): p. 337-374.
39. Anselmi, A. and F. Pifano, *Cardiovascular radiology in chagasic myocarditis in children. (Physiopathological factors which prepare the morphological and cinetics changes in the cardiac silhouette in the acute inflammatory and chronic myocardial processes)*. Acta Cient Venez, 1967. **18**: p. 9-9.
40. Anselmi, A., et al., *Myocardopathy in Chagas' disease. I. Comparative study of pathologic findings in chronic human and experimental Chagas' myocarditis*. Am Heart J, 1966. **72**(4): p. 469-481.
41. Pifano, F., et al., *Electrophysiology of the Chagasic heart in experimental conditions and its correlation with myocardial diseases in man*. Rev Venez Sanid Asist Soc, 1966. **31**(1): p. 91-102.
42. Pifano, F., *[Works presented in the symposium on Chagas disease. Introduction to the symposium]*. Rev Venez Sanid Asist Soc, 1966. **31**(1): p. 79-86.

43. Pifano, F., et al., [*Study on the Chagasic myocardial diseases in the Venezuelan rural area*]. Rev Venez Sanid Asist Soc, 1966. **31**(1): p. 87-9.
44. Anselmi, A., et al., *Experimental Schizotrypanum cruzi myocarditis. Correlation between histopathologic and electrocardiographic findings in experimental Chagas' heart disease*. Am Heart J, 1965. **70**(5): p. 638-656.
45. Pifano, F. and L. Guerrero, *Campaign against Chagas' disease in Venezuela. Methodological aspects, epidemiological investigations for detection on a national scale and scientific research*. Bol Oficina Sanit Panam, 1963. **54**: p. 396-411.
46. Pifano, F.R., et al., *Chagas' disease*. Rev Sanid Asist Soc, 1960. **25**: p. 57-60.
47. Pifano, F., *Chagas' disease and its problems*. Arch Venez Med Trop Parasitol Med, 1960. **3**: p. 101-106.
48. Pifano, F., *Some aspects of Chagas' disease in Venezuela*. Archivos venezolanos de medicina tropical y parasitologia medica, 1960. **3**: p. 73-99.
49. Pifano, F., *The Instituto de Medicina Tropical of the Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela*. Arch Venez Med Trop Parasitol Med, 1960. **3**: p. 1-13.
50. Pifano, F., *Evaluation of laboratory procedures employed in the diagnosis of Chagas' disease*. Bol Oficina Sanit Panam, 1960. **49**: p. 563-571.
51. Pifano, F., *Evaluation of laboratory procedures used in the diagnosis of Chagas' disease*. Rev Sanid Asist Soc, 1959. **24**: p. 203-217.
52. Maekelt, G.A., *The complement fixation reaction in Chagas' disease*. Z Tropenmed Parasitol., 1960. **11**: p. 152-186.

53. Maekelt, G.A. and C. Colmenares De Alayon, *Simple method for the mailing of chagasic serums from rural regions*. Arch Ven Med Trop Parasitol Med, 1960. **3**: p. 133-142.
54. Maekelt, G.A., [*Contribution to the study of Chagas' disease in Venezuela. Serological investigations of Chagas' disease by means of the complement fixation reaction*]. Arch Venez Med Trop Parasitol Med, 1959. **3**: p. 252-71.
55. Maekelt, G.A., *A modified procedure of xenodiagnosis for Chagas disease* Am J Trop Med Hyg, 1964. **13**: p. 11-15.
56. Maekelt, G.A., *Laboratory Diagnosis of American Trypanosomiasis* Rev Venez Sanid Asist Soc, 1964. **29**: p. 1-18.
57. Maekelt, G.A., [*Longitudinal evaluation of the campaign against Chagas' disease by parasitologic and immunologic procedures*]. Rev Venez Sanid Asist Soc, 1966. **31**(1): p. 163-81.
58. Torrealba, J.F., et al., [*Verification of acute cases of Chagas' disease in El Sombrero, Mellado District, Guarico State*]. Gac Méd Caracas, 1955. **63**(12): p. 445-52.
59. Torrealba, J.F., et al., [*A small investigation on Chagas' disease and Tejera's trypanosomiasis in Cases Village, Lagunillas Municipality, Sucre District, Merida State*]. Gac Med Caracas, 1955. **63**(7-11): p. 335-6.
60. Torrealba, J.F. and M. Gonzalez Rodriguez, [*Brief study of Chagas disease in the General Penitentiary in Venezuela*]. Gac Med Caracas, 1955. **63**(1-2): p. 9-21.
61. Torrealba, J.F., R. Italia, and B. Ontiveros, [*Brief note on Chagas' disease and Tejera's trypanosomiasis in Caicara de Maturin (District of Cedeno, State of Monagas)*]. Gac Med Caracas, 1954. **62**(11-12): p. 653-65.

62. Torrealba, J.F., [*Further 16 cases of Chases of Chagas' disease in San Juan de los Morros*]. Gac Med Caracas, 1954. **61**(3-5): p. 123-47.
63. Hernández Pieretti, O., et al., [*Ventricular parasystole as a cause of arrhythmia in Chagas' heart disease. Analysis of coupling of ectopic beats*]. Arq Bras Cardiol, 1968. **21**(3): p. 181-8.
64. Hernández-Pieretti, O. and J.F. Torrealba, *Chagas' disease and chronic chagasic cardiomyopathy in Venezuela*. Mal Cardiovasc, 1968. **9**(1): p. 101-19.
65. Hernandez Pieretti, O., et al., *Pacemaker implantation in Chronic Chagas' Heart Disease Complicated by Adams-Stroke Syndrome* Am J Cardiol, 1965. **16**: p. 114-7.
66. Puigbó, J.J., et al., *A 4-year follow-up study of a rural community with endemic Chagas' disease*. Bull World Health Organ, 1968. **39**(3): p. 341-8.
67. Puigbó, J.J., et al., *Clinical and epidemiological study of chronic heart involvement in Chagas' disease*. Bull World Health Organ, 1966. **34**(5): p. 655-69.
68. Acquatella, H., [*Renal hemodynamics of Chagas' disease*]. Rev Venez Sanid Asist Soc, 1969. **34**(3): p. 327-80.
69. Acquatella, H., *A new finding in Chagas' disease: increased natriuresis during acute saline loading*. Acta Cient Venez, 1969. **20**(1): p. 61-2.
70. Scorza, J.V., et al., [*New rapid method for the diagnosis of Chagas' disease in its chronic phase. (Application of the Sabin-Feldman "dye test")*]. Arch Venez Med Trop Parasitol Med, 1959. **3**: p. 121-35.
71. Scorza, J.V., et al., [*Comparative study of the cytoplasmic changes of Trypanosoma cruzi in cultures incubated with the blood of Chagas' disease patients & of normal subjects*]. Gac Med Caracas, 1956. **64**(10-12): p. 435-8.

72. Dao, L., *Otros casos de Enfermedad de Chagas en el Estado Guárico (Venezuela). Observaciones sobre Enfermedad de Chagas congénito.* . Rev. Policlínica Caracas., 1949. **18**: p. 17-32.
73. Gavaller, B., *Enfermedad de Chagas congénita. Observación anatomopatológica en gemelos.* . Bol. Mat Concepción Palacios, 1963. **4**(Suppl 2): p. 59-64.
74. Diaz-Ungría, C., *La mosca doméstica como transmisora del Trypanosoma cruzi.* . Rev Univ Zulia 1969. **44**: p. 114-119.
75. Diaz-Ungría C, B.J., *Camino que sigue el Trypanosoma cruzi en perros infectados por vía bucal: nuevos estudios.* Rev Vet Vzlna 1970. **44**: p. 114-119.
76. Diaz-Ungría, C., *[The role of the veterinarian in Chagas disease prevention]*. Bol Oficina Sanit Panam, 1969. **67**(6): p. 497-506.
77. Torrealba, J.F., *Otros pequeños apuntes de la peste de Chagas en el Distrito Zaraza (Edo. Guárico).* Gac Méd Caracas, 1939. **46**: p. 34-41.
78. Torrealba, J.F., *La Enfermedad de Chagas.* Gac Méd Caracas, 1939. **47**(23): p. 442-450.
79. Torrealba, J.F., *[Further 16 cases of Cases of Chagas' disease in San Juan de los Morros]*. Gac Med Caracas, 1954. **61**(3-5): p. 123-47.
80. Torrealba, J.F. and B. Italia Ramos, *[Clinical reports]*. Gac Med Caracas, 1954. **61**(3-5): p. 117-22.
81. Torrealba, J.F., et al., *[Brief note on a new Trypanosoma which infects Triatomas, found in a monkey in Venezuela, the Cebus nigrivittatus]*. Gac Med Caracas, 1955. **63**(1-2): p. 1-8.

82. Pifano, F., [*Parasitological diagnosis of Chagas' disease in the chronic phase; comparative study between the large drop test, xenodiagnosis, hemoculture and experimental inoculations in sensitive animals*]. Gac Med Caracas, 1954. **62**(11-12): p. 629-37.
83. Muci-Mendoza, R., *Un Maestro de excepción: doctor Félix Pifano Capdevielle (1912-2003)*. Gac Méd Caracas, 2003. **111**(4): p. 323-330.
84. Bruni Celli, B., Mijares, S, Aleman C. Von Schiling B., *Incidencia de miocarditis crónica en autopsias practicadas durante los últimos cinco años. .* Arch Hosp Vargas, 1959. **1**: p. 61-64.
85. Suarez JA, P.J., Nava Rhode JR, Valero JA, Gil Yépez C., *Estudio anatomopatológico de 210 casos de miocardiopatías en Venezuela. Ac Med Ven Nov-Dic. 1968;15(11-12):320-330. Ac Med Ven Nov-Dic. , 1968. 15*: p. 320-330.
86. Puigbó, J.J., et al., *Diagnosis of Chagas' cardiomyopathy. Non-invasive techniques*. Postgrad Med J, 1977. **53**(623): p. 527-32.
87. Acquatella, H., *Two-dimensional echocardiography in endomyocardial disease*. Postgrad Med J, 1983. **59**(689): p. 157-9.
88. Acquatella, H., et al., *M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chages' heart disease. A clinical and pathologic study*. Circulation, 1980. **62**(4): p. 787-99.
89. Acquatella, H., et al., *Sudden early diastolic anterior movement of the septum in endomyocardial fibrosis*. Circulation, 1979. **59**(4): p. 847-8.
90. Combellas, I., et al., *Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas's heart disease*. Br Heart J 1985. **53**(3): p. 298-309.

91. Arreaza, N., et al., *Radionuclide evaluation of left-ventricular function in chronic Chagas' cardiomyopathy*. J Nuc Med, 1983. **24**(7): p. 563-567.
92. Mendoza, I., et al., *Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics*. Am J Cardiol, 1986. **57**(6): p. 423-7.
93. Beer N, P.J., Aparicio JM, Hirschhaut E, Valecillos R., *Effect of digoxin on ventricular automaticity in Chagasic cardiomyopathy*. Postgrad Med J. , 1977. **53**(623): p. 537.
94. Naime, A., A. Bello, and R.J. Jaen, *Permanent cardiac pacing experience with arrhythmias caused by Chagas' disease and other cardiopathies*. J Cardiovasc Surg (Torino), 1972. **13**(6): p. 560-7.
95. Carrasco, H.A., et al., *Right ventricular function in Chagas disease*. Int J Cardiol, 1983. **2**(3-4): p. 325-38.
96. Milanes, J.C., et al., *[High frequency electrocardiography in the early diagnosis of myocardial damage in patients with Chagas disease]*. Arch Inst Cardiol Mex, 1982. **52**(6): p. 477-82.
97. Carrasco, H.A., et al., *Left ventricular cineangiography in Chagas' disease: detection of early myocardial damage*. Am Heart J, 1982. **104**(3): p. 595-602.
98. Carrasco, H.A., et al., *[Study of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with chagas disease (author's transl)]*. Arch Inst Cardiol Mex, 1982. **52**(3): p. 245-51.
99. Medina, M., et al., *[Diagnosis by non-invasive methods of incipient left ventricular lesions in patients with Chagas' disease. Use of echocardiography and mechanocardiography]*. Arch Inst Cardiol Mex, 1980. **50**(6): p. 663-9.

100. Espinosa, R., et al., *Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983)*. Int J Cardiol, 1985. **8**(1): p. 45-56.
101. Carrasco, H.A., et al., *Effect of low oral doses of disopyramide and amiodarone on ventricular and atrial arrhythmias of chagasic patients with advanced myocardial damage*. Int J Cardiol, 1985. **9**(4): p. 425-38.
102. Mosca, W., et al., *Longitudinal study of immune response in human Chagas' disease*. J Clin Microbiol, 1985. **22**(3): p. 438-41.
103. Hübsch, R.M., A.J. Sulzer, and I.G. Kagan, *Evaluation of an autoimmune type antibody in the sera of patients with Chagas' disease*. J Parasitol, 1976. **62**(4): p. 523-7.
104. Rangel-Aldao, R., G. Comach, and A. Mendoza, *In vitro translation of Trypanosoma cruzi antigens recognized by human chagasic sera*. J Parasitol, 1987. **73**(4): p. 855-7.
105. Rangel-Aldao, R., et al., *Trypanosoma cruzi: polypeptide markers of epimastigotes and trypomastigotes*. Mol Biochem Parasitol, 1986. **20**(1): p. 25-32.
106. O'Daly, J.A., *A new liquid medium for Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*. J Protozool, 1975. **22**(2): p. 265-70.
107. O'Daly, J.A., *Effect of fetal calf serum fractions and proteins on division and transformation of Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi in vitro*. J Protozool, 1976. **23**(4): p. 577-83.
108. Bretana, A. and J.A. O'Daly, *Uptake of fetal proteins by Trypanosoma cruzi immunofluorescence and ultrastructural studies*. Int J Parasitol, 1976. **6**(5): p. 379-86.

109. Contreras, V.T., et al., *In vitro differentiation of Trypanosoma cruzi under chemically defined conditions*. Mol Biochem Parasitol, 1985. **16**(3): p. 315-327.
110. Montoreano, R., et al., *Cyclic AMP in the Malpighian tubule fluid and in the urine of Rhodnius prolixus*. Gen Comp Endocrinol, 1990. **77**(1): p. 136-42.
111. Rangel-Aldao, R., et al., *Cyclic AMP as an inducer of the cell differentiation of Trypanosoma cruzi*. Biochem Int, 1988. **17**(2): p. 337-44.
112. Gonzales-Perdomo, M., P. Romero, and S. Goldenberg, *Cyclic AMP and adenylate cyclase activators stimulate Trypanosoma cruzi differentiation*. Exp Parasitol, 1988. **66**(2): p. 205-12.
113. Acquatella, H., et al., *[Evaluation of a program for the control of triatomas by insecticides in San Juan de los Morros, Venezuela]*. Ann Soc Belg Med Trop, 1985. **65 Suppl 1**: p. 197-211.
114. Acquatella, H., et al., *Long-term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome*. Circulation, 1987. **76**(3): p. 556-62.
115. Feliciangeli, D. and J.E. Rabinovich, *[Effect of parasite density of Ooencyrtus trinidadensis (Chalcidoidea, Encyrtidae), an endophagus parasite of eggs of Rhodnius prolixus, vector of Chagas' disease in Venezuela]*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 1977. **19**(1): p. 21-34.
116. Feliciangeli, M.D., *[Findings of Rhodnius prolixus eggs naturally parasitized by microhymenoptera]*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 1973. **15**(4): p. 235-8.
117. Feliciangeli, M.D., *[A laboratory experiment with the chemosterilant hempa in Rhodnius prolixus]*. Acta Cient Venez, 1972. **23**(4): p. 135-6.

118. Feliciangeli, M.D., R. Hübsch, and N. Chiechi, [*Sterilization of Rhodnius prolixus Stal, by metepa (tris (1-(2 methyl) aziridinil phosphoric oxide) and its action of trypanosoma cruzi*]. Rev Saude Publica, 1972. **6**(1): p. 79-83.
119. Caputo, C., Requena, J ., Vargas, D., *Life sciences research in Venezuela*. Scientometrics, 2012. **90**(3): p. 781-805.
120. Acquatella, H. and N.B. Schiller, *Echocardiographic recognition of Chagas' disease and endomyocardial fibrosis*. J Am Soc Echocardiogr, 1988. **1**(1): p. 60-8.
121. Acquatella, H., L.A. Rodriguez-Salas, and J.R. Gomez-Mancebo, *Doppler echocardiography in dilated and restrictive cardiomyopathies*. Cardiol Clin, 1990. **8**(2): p. 349-67.
122. Carrasco, H.A., et al., *Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients*. Int J Cardiol, 1990. **28**(1): p. 35-41.
123. Espinosa, R.A., et al., *Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy*. Int J Cardiol, 1991. **30**(2): p. 195-202.
124. Casado, J., et al., *Electrocardiographic abnormalities and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease*. Int J Cardiol, 1990. **27**(1): p. 55-62.
125. Davila, D.F., et al., *Apical left ventricular aneurysms and cardiac parasympathetic innervation in Chagas' heart disease*. Med Hypotheses, 1994. **42**(1): p. 53-6.
126. Mendoza, I., F. Moleiro, and J. Marques, [*Sudden death in Chagas' disease*]. Arq Bras Cardiol, 1992. **59**(1): p. 3-4.
127. Mendoza, I., et al., [*Consensus of the electrophysiology committee of "USCAS" on the treatment of ventricular arrhythmias in Chagas disease*]. Arq Bras Cardiol, 1994. **62**(1): p. 41-3.

128. Urbina, J.A., et al., *Cure of short- and long-term experimental Chagas' disease using D0870*. Science, 1996. **273**(5277): p. 969-71.
129. Urbina, J.A., et al., *Synergistic effects of ketoconazole and SF-86327 on the proliferation of epimastigotes and amastigotes of Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*. Ann N Y Acad Sci, 1988. **544**: p. 357-8.
130. Abate, T., et al., *Cloning and partial characterization of a 28 kDa antigenic protein of Trypanosoma cruzi*. Biol Res, 1993. **26**(1-2): p. 121-30.
131. Levin, M.J., et al., *Recombinant Trypanosoma cruzi antigens and Chagas' disease diagnosis: analysis of a workshop*. FEMS Microbiol Immunol, 1991. **4**(1): p. 11-9.
132. Avila, J.L., *Molecular mimicry between Trypanosoma cruzi and host nervous tissues*. Acta Cient Venez, 1992. **43**(6): p. 330-40.
133. O'Daly, J.A., et al., *Comparison of chagasic and non-chagasic myocardopathies by ELISA and immunoblotting with antigens of Trypanosoma cruzi and Trypanosoma rangeli*. Acta Trop, 1994. **56**(4): p. 265-87.
134. Carrasco, H.A., et al., *Biochemical characterization of myocardial damage in chronic Chagas' disease*. Clin Cardiol, 1997. **20**(10): p. 865-9.
135. Scorza, J.V., Y. Solarte, and E. Moreno, *The epidemiological importance of Triatoma nigromaculata (Stal, 1859) colonizing human dwellings of the Venezuelan Andes*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 1994. **89**(3): p. 299.
136. Rabinovich, J.E., et al., *Density estimates of the domestic vector of Chagas disease, Rhodnius prolixus Stål (Hemiptera: Reduviidae), in rural houses in Venezuela*. Bull World Health Organ, 1995. **73**(3): p. 347-57.

137. González-Tellez, S. and M. Phelan, [*Psychosocial variables associated to housing conditions colonized by the vector of Chagas' disease*]. Acta Cient Venez, 1990. **41**(2): p. 122-9.
138. Acquatella, H., et al., *Value of two-dimensional echocardiography in endomyocardial disease with and without eosinophilia. A clinical and pathologic study*. Circulation, 1983. **67**(6): p. 1219-26.
139. Carrasco, H.A., et al., *Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease*. Int J Cardiol, 1994. **43**(1): p. 27-38.
140. Davila, D.F., et al., *Plasma norepinephrine, myocardial damage and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease*. Int J Cardiol, 1995. **52**(2): p. 145-51.
141. Avila, J.L., *alpha-Galactosyl-bearing epitopes as potent immunogens in Chagas' disease and leishmaniasis*. Subcell Biochem, 1999. **32**: p. 173-213.
142. Avila, J.L., M. Rojas, and U. Galili, *Immunogenic Gal alpha 1----3Gal carbohydrate epitopes are present on pathogenic American Trypanosoma and Leishmania*. J Immunol, 1989. **142**(8): p. 2828-34.
143. Avila, J.L., M. Rojas, and H. Carrasco, *Elevated levels of antibodies against sulphatide are present in all chronic chagasic and dilated cardiomyopathy sera*. Clin Exp Immunol, 1993. **92**(3): p. 460-5.
144. Avila, J.L., M. Rojas, and A. Avila, *Cholesterol sulphate-reactive autoantibodies are specifically increased in chronic chagasic human patients*. Clin Exp Immunol, 1996. **103**(1): p. 40-6.

145. Serrano, L.E. and J.A. O'Daly, *Splenocyte membrane changes and immunosuppression during infection and reinfection with Trypanosoma cruzi*. Invest Clin, 1990. **31**(1): p. 17-31.
146. O'Daly, J.A., et al., *Suppression of humoral immunity and lymphocyte responsiveness during experimental Trypanosoma cruzi infections*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 1984. **26**(2): p. 67-77.
147. De Hubsch, R.M., et al., *[Immunoenzyme assay using micro Dot on nitrocellulose (Dot-ELISA) in the diagnosis of Chagas' disease. I. Comparative study of 2 antigenic preparations of Trypanosoma cruzi]*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 1988. **83**(3): p. 277-85.
148. de Hubsch, R.M., et al., *The Dot immunoenzymatic assay on nitrocellulose (Dot-ELISA) in the diagnosis of Chagas disease. II. Seroepidemiologic study in 4 rural communities of Venezuela*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 1989. **84**(3): p. 401-8.
149. Bialy, H., *Latin America: CYTED-BT: An international biotechnology network that works*. Nature Biotech, 1998. **16**(9): p. 794-794.
150. Lazardi, K., J.A. Urbina, and W. de Souza, *Ultrastructural alterations induced by two ergosterol biosynthesis inhibitors, ketoconazole and terbinafine, on epimastigotes and amastigotes of Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*. Antimicrob Agents Chemother, 1990. **34**(11): p. 2097-105.
151. Urbina, J.A., *Lipid biosynthesis pathways as chemotherapeutic targets in kinetoplastid parasites*. Parasitology, 1997. **114** Suppl: p. S91-9.
152. Urbina, J.A., *Chemotherapy of Chagas' disease: the how and the why*. J Mol Med (Berl), 1999. **77**(3): p. 332-8.

153. Briceño-León, R., *La Casa Enferma*. 1990, Caracas: Acta Científica Venezolana.
154. Harry, M., *Morphometric variability in the Chagas' disease vector Rhodnius prolixus*. Jpn J Genet, 1994. **69**(3): p. 233-50.
155. Herrera, L. and S. Urdaneta-Morales, *Didelphis marsupialis: a primary reservoir of Trypanosoma cruzi in urban areas of Caracas, Venezuela*. Ann Trop Med Parasitol, 1992. **86**(6): p. 607-12.
156. de Scorza, C., L. Herrera, and S. Urdaneta-Morales, *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi: histopathology in mice infected with strains isolated from Didelphis marsupialis from the valley of Caracas (Venezuela)*. Acta Cient Venez, 1996. **47**(4): p. 244-7.
157. Herrera, L. and S. Urdaneta-Morales, *Synanthropic rodent reservoirs of Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi in the valley of Caracas, Venezuela*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 1997. **39**(5): p. 279-82.
158. Acquatella, H., Benítez J, Cataliotti F, Mendoza I, Palacios I, Condado JA, Suárez JA, Puigbo JJ, *Avances recientes en miocardiopatía crónica chagásica: mecanismos autoinmunes y de isquemia miocárdica, activación aguda de Chagas crónico, expectativas de sobrevida y procedimientos quirúrgicos*. Gac Méd Caracas, 1998. **106**(4): p. 502-508.
159. Acquatella, H., *[Heart pathology of extracardiac origin (V). Recent advances in chagasic cardiomyopathy]*. Rev Esp Cardiol, 1998. **51**(2): p. 152-7.
160. Acquatella, H., et al., *Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' disease: assessment by dobutamine stress echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 1999. **33**(2): p. 522-9.

161. Acquatella, H., [*Dilated cardiomyopathy: recent advances and current treatment*]. Rev Esp Cardiol, 2000. **53 Suppl 1**: p. 19-27.
162. Acquatella, H., *Echocardiography in Chagas heart disease*. Circulation, 2007. **115(9)**: p. 1124-31.
163. Acquatella, H., [*Predicting heart failure and mortality in chronic Chagas' heart disease. A novel disorder in Spain*]. Rev Esp Cardiol, 2008. **61(2)**: p. 105-7.
164. Dávila, D.F., G. Inglessis, and C.A. Mazzei de Dávila, *Chagas' heart disease and the autonomic nervous system*. Int J Cardiol, 1998. **66(2)**: p. 123-7.
165. Davila, D.F., et al., *Cardiac afferents and neurohormonal activation in congestive heart failure*. Med Hypotheses, 2000. **54(2)**: p. 242-53.
166. Dávila, D.F., et al., *Cardiac autonomic control mechanisms in the pathogenesis of chagas' heart disease*. Interdiscip Perspect Infect Dis, 2012. **2012**: p. 980739.
167. Dávila, D.F., O. Rossell, and G.A. de Bellabarba, *Pathogenesis of chronic chagas heart disease: parasite persistence and autoimmune responses versus cardiac remodelling and neurohormonal activation*. Int J Parasitol, 2002. **32(1)**: p. 107-9.
168. Dávila, D.F., et al., *Beta-adrenergic blockers in chronic systolic heart failure secondary to Chagas' disease*. Int J Cardiol, 2008. **128(1)**: p. 1-4.
169. Alvarado-Tapias, E., et al., *Electrocardiography repolarization abnormalities are characteristic signs of acute chagasic cardiomyopathy*. Invest Clin, 2012. **53(4)**: p. 378-94.
170. Alvarado-Tapias, E., et al., [*Adenosine induces ventricular arrhythmias in hearts with chronic chagas cardiomyopathy*]. Rev Esp Cardiol, 2010. **63(4)**: p. 478-82.

171. Octavio, J.A., et al., [*Circadian profiles of heart rate and its instantaneous variability in patients with chronic Chagas' disease*]. *Rev Esp Cardiol*, 2004. **57**(2): p. 130-7.
172. Avila, J.L., M. Rojas, and A. Avila, *Increase in asialoganglioside- and monosialoganglioside-reactive antibodies in chronic Chagas' disease patients*. *Am J Trop Med Hyg*, 1998. **58**(3): p. 338-42.
173. Berrizbeitia, M., et al., *Development and comparison of enzyme immunoassays for diagnosis of Chagas' disease using fixed forms of Trypanosoma cruzi (Epimastigotes, Amastigotes, and Trypomastigotes) and assessment of antigen stability for the three assays*. *J Clin Microbiol*, 2004. **42**(4): p. 1766-9.
174. Berrizbeitia, M., et al., *Field evaluation of four novel enzyme immunoassays for Chagas' disease in Venezuela blood banks: comparison of assays using fixed-epimastigotes, fixed-trypomastigotes or trypomastigote excreted-secreted antigens from two Trypanosoma cruzi strains*. *Transfus Med*, 2006. **16**(6): p. 419-31.
175. Berrizbeitia, M., et al., *85-kDa protein of Trypanosoma cruzi purified by affinity chromatography used in the multiple antigen binding assay (MABA) for the diagnosis of T. cruzi infection in a Venezuelan rural community*. *Parasitol Res*, 2010. **106**(5): p. 1127-34.
176. Berrizbeitia, M., et al., *Development and Application of an ELISA Assay Using Excretion/Secretion Proteins from Epimastigote Forms of T. cruzi (ESEA Antigens) for the Diagnosis of Chagas Disease*. *J Trop Med*, 2012. **2012**: p. 875909.
177. Noya, O., et al., *Immunodiagnosis of parasitic diseases with synthetic peptides*. *Curr Protein Pept Sci*, 2003. **4**(4): p. 299-308.

178. Díaz-Bello, Z., et al., [*A confirmatory diagnosis of antibodies anti-Trypanosoma cruzi in donors referred by blood banks in Venezuela*]. Invest Clin, 2008. **49**(2): p. 141-50.
179. Campos, Y., et al., *Serological diagnosis of Chagas disease: evaluation and characterisation of a low cost antigen with high sensitivity and specificity*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2009. **104**(6): p. 914-7.
180. Umezawa, E.S., et al., *Evaluation of recombinant antigens for serodiagnosis of Chagas' disease in South and Central America*. J Clin Microbiol, 1999. **37**(5): p. 1554-60.
181. Umezawa, E.S., et al., *An improved serodiagnostic test for Chagas' disease employing a mixture of Trypanosoma cruzi recombinant antigens*. Transfusion, 2003. **43**(1): p. 91-7.
182. Luquetti, A.O., et al., *Chagas' disease diagnosis: a multicentric evaluation of Chagas Stat-Pak, a rapid immunochromatographic assay with recombinant proteins of Trypanosoma cruzi*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2003. **46**(4): p. 265-271.
183. Ponce, C., et al., *Validation of a rapid and reliable test for diagnosis of chagas' disease by detection of Trypanosoma cruzi-specific antibodies in blood of donors and patients in Central America*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(10): p. 5065-8.
184. Fernandez-Mestre, M.T., et al., *Influence of the HLA class II polymorphism in chronic Chagas' disease*. Parasite Immunol, 1998. **20**(4): p. 197-203.
185. Fernández-Mestre, M.T., et al., *Analysis of the T-cell receptor beta-chain variable-region (Vbeta) repertoire in chronic human Chagas' disease*. Tissue Antigens, 2002. **60**(1): p. 10-5.

186. Fernández-Mestre, M.T., S. Montagnani, and Z. Layrisse, *Is the CCR5-59029-G/G genotype a protective factor for cardiomyopathy in Chagas disease?* Hum Immunol, 2004. **65**(7): p. 725-8.
187. Fernández-Mestre, M., et al., *Influence of CTLA-4 gene polymorphism in autoimmune and infectious diseases.* Hum Immunol, 2009. **70**(7): p. 532-5.
188. Colorado, I.A., et al., *HLA class II DRB1, DQB1, DPB1 polymorphism and cardiomyopathy due to Trypanosoma cruzi chronic infection.* Hum Immunol, 2000. **61**(3): p. 320-5.
189. Llewellyn, M.S., et al., *Trypanosoma cruzi Ilc: phylogenetic and phylogeographic insights from sequence and microsatellite analysis and potential impact on emergent Chagas disease.* PLoS Negl Trop Dis, 2009. **3**(9): p. e510.
190. Chiurillo, M.A., et al., *Detection of Trypanosoma cruzi and Trypanosoma rangeli infection by duplex PCR assay based on telomeric sequences.* Clin Diagn Lab Immunol, 2003. **10**(5): p. 775-9.
191. Peraza-Cruces, K., et al., *Trypanosoma cruzi infection induces up-regulation of cardiac muscarinic acetylcholine receptors in vivo and in vitro.* Braz J Med Biol Res, 2008. **41**(9): p. 796-803.
192. Urbina, J.A., *Specific chemotherapy of Chagas disease: relevance, current limitations and new approaches.* Acta Trop, 2010. **115**(1-2): p. 55-68.
193. Benaim, G., et al., *In vitro anti-Trypanosoma cruzi activity of dronedarone, a novel amiodarone derivative with an improved safety profile.* Antimicrob Agents Chemother, 2012. **56**(7): p. 3720-5.

194. Paniz-Mondolfi, A.E., et al., *Concurrent Chagas' disease and borderline disseminated cutaneous leishmaniasis: The role of amiodarone as an antitrypanosomatidae drug*. Ther Clin Risk Manag, 2008. **4**(3): p. 659-63.
195. Inglessis, I., et al., *[Clinical, parasitological and histopathologic follow-up studies of acute Chagas patients treated with benznidazole]*. Arch Inst Cardiol Mex, 1998. **68**(5): p. 405-10.
196. Sanz-Rodriguez, C.E., et al., *Bisphosphonates as inhibitors of Trypanosoma cruzi hexokinase: kinetic and metabolic studies*. J Biol Chem, 2007. **282**(17): p. 12377-87.
197. Urbina, J.A., *Ergosterol biosynthesis and drug development for Chagas disease*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2009. **104 Suppl 1**: p. 311-8.
198. Urbina, J.A., *Chemotherapy of Chagas disease*. Curr Pharm Des, 2002. **8**(4): p. 287-95.
199. Urbina, J.A. and R. Docampo, *Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances*. Trends Parasitol, 2003. **19**(11): p. 495-501.
200. Benaim, G., A.E. Paniz-Mondolfi, and E.M. Sordillo, *Rationale for Use of Amiodarone and Its Derivatives for Treatment of Chagas' Disease and Leishmaniasis*. Curr Pharm Des, 2020.
201. Stein, C., et al., *Amiodarone for arrhythmia in patients with Chagas disease: A systematic review and individual patient data meta-analysis*. PLoS Negl Trop Dis, 2018. **12**(8): p. e0006742.
202. Benaim, G., et al., *Amiodarone Has Intrinsic Anti-Trypanosoma cruzi Activity and Acts Synergistically with Posaconazole*. J Med Chem, 2006. **49**(3): p. 892-899.

203. Marti-Carvajal, A.J., Martí-Amarista, C., *The importance of evidence assessment: Reanalyzing a Meta- analysis on the effect of Prophylactic Amiodarone on Mortality after Acute Myocardial Infarction and Congestive Heart Failure*. CienMed, 2020. **Vol. 1**(28): p. 1-14.
204. Cáceres, A.J., et al., *Molecular and biochemical characterization of hexokinase from Trypanosoma cruzi*. Mol Biochem Parasitol, 2003. **126**(2): p. 251-62.
205. Soy, D., et al., *Population pharmacokinetics of benznidazole in adult patients with Chagas disease*. Antimicrob Agents Chemother, 2015. **59**(6): p. 3342-9.
206. Urbina, J.A., *The long road towards a safe and effective treatment of chronic Chagas disease*. Lancet Infect Dis, 2018. **18**(4): p. 363-365.
207. Feliciangeli, M.D., et al., *Is Rhodnius robustus (Hemiptera: Reduviidae) responsible for Chagas disease transmission in Western Venezuela?* Trop Med Int Health, 2002. **7**(3): p. 280-7.
208. Feliciangeli, M.D., et al., *Morphometric evidence for a possible role of Rhodnius prolixus from palm trees in house re-infestation in the State of Barinas (Venezuela)*. Acta Trop, 2007. **101**(2): p. 169-77.
209. Morocoima, A., et al., *Commercial coconut palm as an ecotope of Chagas disease vectors in north-eastern Venezuela*. J Vector Borne Dis, 2010. **47**(2): p. 76-84.
210. Morocoima, A., et al., *Trypanosoma cruzi: experimental parasitism in the central nervous system of albino mice*. Parasitol Res, 2012. **111**(5): p. 2099-107.
211. Reyes-Lugo, M., et al., *A preliminary study of haemolymph from four Venezuelan populations of Panstrongylus geniculatus Latreille, 1811 (Hemiptera: Reduviidae) and its epidemiological significance*. Rev Cubana Med Trop, 2006. **58**(2): p. 134-8.

212. Reyes-Lugo, M. and A. Rodriguez-Acosta, *Domiciliation of the sylvatic Chagas disease vector Panstrongylus geniculatus Latreille, 1811 (Triatominae: Reduviidae) in Venezuela*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2000. **94**(5): p. 508.
213. Villegas, J., M.D. Feliciangeli, and J.P. Dujardin, *Wing shape divergence between Rhodnius prolixus from Cojedes (Venezuela) and Rhodnius robustus from Mérida (Venezuela)*. Infect Genet Evol, 2002. **2**(2): p. 121-8.
214. Feliciangeli, M.D., et al., *Chagas disease control in Venezuela: lessons for the Andean region and beyond*. Trends Parasitol, 2003. **19**(1): p. 44-9.
215. Anez, N., et al., *Acute Chagas' disease in western Venezuela: a clinical, seroparasitologic, and epidemiologic study*. Am J Trop Med Hyg, 1999. **60**(2): p. 215-22.
216. Feliciangeli, M.D., et al., *Risk factors for Trypanosoma cruzi human infection in Barinas State, Venezuela*. Am J Trop Med Hyg, 2007. **76**(5): p. 915-21.
217. Briceño-León, R., *[Chagas disease in the Americas: an ecohealth perspective]*. Cad Saude Publica, 2009. **25 Suppl 1**: p. S71-82.
218. Feliciangeli, M.D., et al., *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, 2004. **71**(4): p. 501-5.
219. Añez, N., G. Crisante, and A. Rojas, *Update on Chagas disease in Venezuela--a review*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2004. **99**(8): p. 781-7.
220. Morocoima, A., et al., *Trypanosoma cruzi III from armadillos (Dasypus novemcinctus novemcinctus) from Northeastern Venezuela and its biological behavior in murine model. Risk of emergency of Chagas' disease*. Exp Parasitol, 2012. **132**(3): p. 341-7.

221. Añez, N., et al., *Myocardial parasite persistence in chronic chagasic patients*. Am J Trop Med Hyg, 1999. **60**(5): p. 726-32.
222. Añez, N., et al., *Detection and significance of inapparent infection in Chagas disease in western Venezuela*. Am J Trop Med Hyg, 2001. **65**(3): p. 227-32.
223. Añez, N., et al., *Predominance of lineage I among Trypanosoma cruzi isolates from Venezuelan patients with different clinical profiles of acute Chagas' disease*. Trop Med Int Health, 2004. **9**(12): p. 1319-26.
224. Crisante, G., et al., *Infected dogs as a risk factor in the transmission of human Trypanosoma cruzi infection in western Venezuela*. Acta Trop, 2006. **98**(3): p. 247-54.
225. Añez, N., et al., *Trypanosoma cruzi persistence at oral inflammatory foci in chronic chagasic patients*. Acta Trop, 2011. **117**(3): p. 207-11.
226. Alarcon de Noya, B., et al., *Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela*. J Infect Dis, 2010. **201**(9): p. 1308-15.
227. Briceño-León, R. and J. Méndez Galván, *The social determinants of Chagas disease and the transformations of Latin America*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2007. **102 Suppl 1**: p. 109-12.
228. Briceño-León, R., *Urban violence and public health in Latin America: a sociological explanatory framework*. Cad Saude Publica, 2005. **21**(6): p. 1629-48; discussion 1649-64.
229. Briceño-León, R., *Chagas disease in the Americas: an ecohealth perspective*. Cad Saude Publica, 2009. **25 Suppl 1**: p. S71-82.
230. Carrasco, H.J., et al., *Risk of Trypanosoma cruzi I (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) transmission by Panstrongylus geniculatus (Hemiptera:*

- Reduviidae) in Caracas (Metropolitan District) and neighboring States, Venezuela. Int J Parasitol, 2005. 35(13): p. 1379-84.*
231. Carrasco, H.J., et al., *Geographical distribution of Trypanosoma cruzi genotypes in Venezuela. PLoS Negl Trop Dis, 2012. 6(6): p. e1707.*
232. Rodríguez-Bonfante, C., et al., *[Epidemiology of Chagas disease in Andrés Bello Blanco, Lara, Venezuela: triatomine infestation and human seroprevalence]. Cad Saude Publica, 2007. 23(5): p. 1133-40.*
233. Rojas, M.E., et al., *[An entomological and seroepidemiological study of Chagas' disease in an area in central-western Venezuela infested with Triatoma maculata (Erichson 1848)]. Cad Saude Publica, 2008. 24(10): p. 2323-33.*
234. Moleiro, F., et al., *[The usefulness of the application of nonlinear dynamics in the analysis of electrocardiograms in Chagas' disease patients]. Rev Esp Cardiol, 2001. 54(9): p. 1081-90.*
235. Montes de Oca, M., et al., *Exercise performance and skeletal muscles in patients with advanced Chagas disease. Chest, 2004. 125(4): p. 1306-14.*
236. Alarcón de Noya, B., et al., *Long-term comparative pharmacovigilance of orally transmitted Chagas disease: first report. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017. 15(3): p. 319-325.*
237. Benaim, B. and C.R. Garcia, *Targeting calcium homeostasis as the therapy of Chagas' disease and leishmaniasis - a review. Trop Biomed, 2011. 28(3): p. 471-81.*
238. Urbina, J.A., et al., *Antiproliferative effects and mechanism of action of SCH 56592 against Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi: in vitro and in vivo studies. Antimicrob Agents Chemother, 1998. 42(7): p. 1771-7.*

239. Guevara, P., et al., *Expression of fluorescent genes in Trypanosoma cruzi and Trypanosoma rangeli (Kinetoplastida: Trypanosomatidae): its application to parasite-vector biology*. J Med Entomol, 2005. **42**(1): p. 48-56.
240. Lander, N., et al., *Localization and developmental regulation of a dispersed gene family I protein in Trypanosoma cruzi*. Infect Immun, 2010. **78**(1): p. 231-40.
241. Schijman, A.G., et al., *International study to evaluate PCR methods for detection of Trypanosoma cruzi DNA in blood samples from Chagas disease patients*. PLoS Negl Trop Dis, 2011. **5**(1): p. e931.
242. Layrisse, Z., et al., *HLA-C(*)03 is a risk factor for cardiomyopathy in Chagas disease*. Hum Immunol, 2000. **61**(9): p. 925-9.
243. Alarcón-Corredor, O.M., et al., *Serum enzyme pattern and local enzyme gradients in chronic chagasic patients*. Acta Cient Venez, 2002. **53**(3): p. 210-7.
244. Nunes, M.C.P. and H. Acquatella, *Prevalence of Right Ventricular Dysfunction in Chagas Disease: Does This Depend on the Method Used? Usefulness of Cardiac Magnetic Resonance*. Circ Cardiovasc Imaging, 2017. **10**(3): p. e006208.
245. Acquatella, H., et al., *Recommendations for Multimodality Cardiac Imaging in Patients with Chagas Disease: A Report from the American Society of Echocardiography in Collaboration With the InterAmerican Association of Echocardiography (ECOSIAC) and the Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology (DIC-SBC)*. J Am Soc Echocardiogr, 2018. **31**(1): p. 3-25.

246. Refoyo, E., et al., *Comparison of Noninvasive Cardiac Test Strategies for Newly Diagnosed Chagas Disease in a Non-Endemic Zone*. *Am J Trop Med Hyg*, 2020. **103**(4): p. 1480-1486.
247. Pozo-Pérez, A., et al., [*Natriuretic peptide in patients with Chagas disease: diagnostic utility in heart failure*]. *Invest Clin*, 2014. **55**(4): p. 321-31.
248. Ferrer, E., et al., [*Comparison between immunological and molecular techniques for the diagnosis of Chagas disease*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2013. **31**(5): p. 277-82.
249. Picado, A., et al., *Development of Diagnostics for Chagas Disease: Where Should We Put Our Limited Resources?* *PLoS Negl Trop Dis*, 2017. **11**(1): p. e0005148-e0005148.
250. Bhattacharyya, T., et al., *Development of peptide-based lineage-specific serology for chronic Chagas disease: geographical and clinical distribution of epitope recognition*. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014. **8**(5): p. e2892.
251. Ramírez, J.C., et al., *Analytical Validation of Quantitative Real-Time PCR Methods for Quantification of Trypanosoma cruzi DNA in Blood Samples from Chagas Disease Patients*. *J Mol Diagn*, 2015. **17**(5): p. 605-615.
252. Bravo-Tobar, I.D., et al., *Adenosine Deaminase Activity and Serum C-Reactive Protein as Prognostic of Chagas Disease Severity* *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2015. **57**(5): p. 385-92.
253. Loureiro, C.L., et al., *SARS-CoV-2 genetic diversity in Venezuela: Predominance of D614G variants and analysis of one outbreak*. *PLoS One*, 2021. **16**(2): p. e0247196.
254. Urbina, J.A., J. Gascon, and I. Ribeiro, *Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy*. *N Engl J Med*, 2016. **374**(2): p. 189.

255. Urbina, J.A., *Recent clinical trials for the etiological treatment of chronic chagas disease: advances, challenges and perspectives*. J Eukaryot Microbiol, 2015. **62**(1): p. 149-56.
256. Martí-Carvajal, A.J. and J.S. Kwong, *Pharmacological interventions for treating heart failure in patients with Chagas cardiomyopathy*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **7**(7): p. Cd009077.
257. Alonso-Padilla, J., et al., *Target product profile for a test for the early assessment of treatment efficacy in Chagas disease patients: An expert consensus*. PLoS Negl Trop Dis, 2020. **14**(4): p. e0008035.
258. Munoz-Calderon, A., et al., *Nifurtimox response of Trypanosoma cruzi isolates from an outbreak of Chagas disease in Caracas, Venezuela*. J Vector Borne Dis, 2019. **56**(3): p. 237-243.
259. Carrasco, H.J., et al., *Panstrongylus geniculatus and four other species of triatomine bug involved in the Trypanosoma cruzi enzootic cycle: high risk factors for Chagas' disease transmission in the Metropolitan District of Caracas, Venezuela*. Parasit Vectors, 2014. **7**: p. 602.
260. Tineo-González, E., et al., *Modelo de distribución espacial de Panstrongylus geniculatus Latreille 1811 (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae) vector del agente de la Enfermedad de Chagas en Venezuela*. Rev Cient Fac Cienc Vet, 2021. **XXXI**(1): p. 7-15.
261. Nakad Bechara, C.C., et al., *Genetic variability of Panstrongylus geniculatus (Reduviidae: Triatominae) in the Metropolitan District of Caracas, Venezuela*. Infect Genet Evol, 2018. **66**: p. 236-244.
262. Mosca, W., *Chagas Disease: The new realities revisit old paradigms*. CientMed, 2020. **Vol 1**(8): p. 01-11.

263. Monsalve, Y., et al., *Population differentiation of the Chagas disease vector *Triatoma maculata* (Erichson, 1848) from Colombia and Venezuela*. J Vector Ecol, 2016. **41**(1): p. 72-9.
264. Alarcón de Noya, B., et al., *Orally-transmitted Chagas disease: Epidemiological, clinical, serological and molecular outcomes of a school microepidemic in Chichiriviche de la Costa, Venezuela*. Parasite Epidemiol Control, 2016. **1**(2): p. 188-198.
265. Noya, B.A.d., et al., *Update on oral Chagas disease outbreaks in Venezuela: epidemiological, clinical and diagnostic approaches*. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, 2015. **110**(3): p. 377-386.
266. Muñoz-Calderón, A., et al., *Oral transmission of Chagas disease: typing of *Trypanosoma cruzi* from five outbreaks occurred in Venezuela shows multiclonal and common infections in patients, vectors and reservoirs*. Infect Genet Evol, 2013. **17**: p. 113-22.
267. Marques, J., et al., *ECG manifestations of the biggest outbreak of Chagas disease due to oral infection in Latin-America*. Arq Bras Cardiol, 2013. **101**(3): p. 249-54.
268. Díaz-Bello, Z., et al., **Trypanosoma cruzi* genotyping supports a common source of infection in a school-related oral outbreak of acute Chagas disease in Venezuela*. Epidemiol Infect, 2014. **142**(1): p. 156-62.
269. Vietri, M., et al., *Molecular characterization of *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania spp.* coinfection in mammals of Venezuelan coendemic areas*. J Vector Borne Dis, 2019. **56**(3): p. 252-262.

270. Velásquez-Ortiz, N. and J.D. Ramírez, *Understanding the oral transmission of Trypanosoma cruzi as a veterinary and medical foodborne zoonosis*. Res Vet Sci, 2020. **132**: p. 448-461.
271. Garcia, H.A., et al., *Zoonotic Trypanosomes in Rats and Fleas of Venezuelan Slums*. Ecohealth, 2019. **16**(3): p. 523-533.
272. Urdaneta-Morales, S., *Chagas' disease: an emergent urban zoonosis. The caracas valley (Venezuela) as an epidemiological model*. Front Public Health, 2014. **2**: p. 265.
273. Caicedo-Garzón, V., et al., *Genetic diversification of Panstrongylus geniculatus (Reduviidae: Triatominae) in northern South America*. PLoS One, 2019. **14**(10): p. e0223963.
274. Guimera, R., et al., *Team assembly mechanisms determine collaboration network structure and team performance*. Science, 2005. **308**(5722): p. 697-702.
275. Lavis, J., et al., *Measuring the impact of health research*. J Health Serv Res Policy, 2003. **8**(3): p. 165-70.
276. Bush, V., *Science—the endless frontier. A Report to the President on a Program for Postwar Scientific Research*, in U. S. Government Printing Office,. 1945, U.S. Government: Washington, D. C.
277. Isaacson, W., *The Innovators: How a Group of Hackers, Geniuses, and Geeks Created the Digital Revolution*. 2014, New York: Simon & Schuster.
278. Tejera, E., *Primer caso de Tripanosomiasis Americana en el Estado Miranda*. An Direc Sanid Nac 1919. **I**(2): p. 85- 86.

279. Torrealba, J.F., *Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas en Zaraza. Estado Guárico, Venezuela.* . Vol. Fasc. II-IV. 1946, Caracas: Litografía del Comercio.
280. Pifano CF, A.A., Domínguez A, Moleiro F, Ruesta V, *Patogenia de la correlaciones histopatológicas y electrocardiográficas en la miocardiopatía chagásica humana y experimental.* . Bol Ac Cienc Físicas, Mat y Nat 1971. **93**: p. 3-19.
281. Anselmi, A., *Pathology of Chagas' cardiomyopathy.* Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab, 1973. **2**: p. 273-274.
282. Moleiro, F. and I. Mendoza, [*Chronic Chagas' myocardopathy. An epidemiological study using electrophysiological methods of clinical examination*]. Acta Cient Venez, 1980. **31**(6): p. 66-72.
283. Puigbo, J., *Historia de la Cardiología en Venezuela.* 2012, Caracas: Sociedad Venezolana de Cardiología. Editorial Ateproca.
284. Suárez, C., *Patología cardiovascular: ¿se justifica esta subespecialidad? Su desarrollo en Venezuela, presente y futuro. Parte II.* Avances Cardiol, 2015. **35**(1): p. 33-41.
285. Puigbo, J., *Contribución de la Medicina Privada a la Salud Pública en Venezuela. Historia del Instituto Diagnóstico.* 2016, Caracas: Editorial Ateproca.
286. Gabaldon, A., *Health services and socioeconomic development in Latin America.* Lancet, 1969. **1**(7598): p. 739-44.
287. Griffing, S.M., L. Villegas, and V. Udhayakumar, *Malaria control and elimination, Venezuela, 1800s -1970s.* Emerg Infect Dis, 2014. **20**(10): p. 1697-704.

288. Grillet, M.E., et al., *Venezuela's humanitarian crisis, resurgence of vector-borne diseases, and implications for spillover in the region*. *Lancet Infect Dis*, 2019. **19**(5): p. e149-e161.
289. Urbina, J.A., et al., *In vitro and in vivo activities of E5700 and ER-119884, two novel orally active squalene synthase inhibitors, against Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004. **48**(7): p. 2379-87.
290. Urbina, J.A., et al., *Parasitological cure of acute and chronic experimental Chagas disease using the long-acting experimental triazole TAK-187. Activity against drug-resistant Trypanosoma cruzi strains*. *Int J Antimicrob Agents*, 2003. **21**(1): p. 39-48.
291. Molina, I., et al., *Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease*. *New Engl J Med*, 2014. **370**(20): p. 1899-1908.
292. Guevara, P., et al., *Leishmania braziliensis in blood 30 years after cure*. *Lancet*, 1993. **341**(8856): p. 1341.
293. Suarez, C., *Contribución al estudio de la enfermedad de Chagas. Parasitismo de la fibra miocárdica en la miocardiopatía crónica.*, in *Anatomía Patológica*. 1976, Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina: Caracas.
294. Guevara, P., et al., *Identification of new world Leishmania using ribosomal gene spacer probes*. *Mol Biochem Parasitol*, 1992. **56**(1): p. 15-26.
295. Ramirez, J.L., *Impacto de la biología molecular, genómica y proteómica en el estudio de los Kinetoplastida*. *Bol Malariol Salud Ambient*, 2006. **46**(2).
296. Chiurillo, M.A., et al., *Subtelomeric I-SceI-Mediated Double-Strand Breaks Are Repaired by Homologous Recombination in Trypanosoma cruzi*. *Front Microbiol*, 2016. **7**: p. 2041.

297. Ramirez, J.L., *An Evolutionary View of Trypanosoma Cruzi Telomeres*. Front Cell Infect Microbiol, 2019. **9**: p. 439.
298. El-Sayed, N.M., et al., *The genome sequence of Trypanosoma cruzi, etiologic agent of Chagas disease*. Science, 2005. **309**(5733): p. 409-15.
299. Ramirez, J.L., *Trypanosoma cruzi Genome 15 Years Later: What Has Been Accomplished?* Trop Med Infect Dis, 2020. **5**(3): p. 129.
300. Ibarrola-Vannucci AK, D.P.L., Retana-Moreira L, Cornet-Gómez A, Cruz-Bustos T, Schijman AG, et al., *Characterization and functional analysis of the proteins Prohibitin 1 and 2 in Trypanosoma cruzi*. PLoS Negl Trop Dis 15(4);, 2021. **15**(4): p. e0009322.
301. Henriquez, D., R. Piras, and M.M. Piras, *The effect of surface membrane modifications of fibroblastic cells on the entry process of Trypanosoma cruzi trypomastigotes*. Mol Biochem Parasitol, 1981. **2**(5-6): p. 359-66.
302. Piras, R., M.M. Piras, and D. Henriquez, *Trypanosoma cruzi-fibroblastic cell interactions necessary for cellular invasion*. Ciba Found Symp, 1983. **99**: p. 31-51.
303. Piras, M.M., D. Henriquez, and R. Piras, *The effect of proteolytic enzymes and protease inhibitors on the interaction Trypanosoma cruzi-fibroblasts*. Mol Biochem Parasitol, 1985. **14**(2): p. 151-63.
304. Avila, J.L., M. Rojas, and H. Towbin, *Serological activity against galactosyl-alpha(1-3)galactose in sera from patients with several kinetoplastida infections*. J Clin Microbiol, 1988. **26**(1): p. 126-32.
305. Rangel-Aldao, R., et al., *Possible role of cAMP in the differentiation of Trypanosoma cruzi*. Molecular and Biochemical Parasitology 1987. **22**(1): p. 39-43.

306. Barfield, C.A., et al., *A highly sensitive rapid diagnostic test for Chagas disease that utilizes a recombinant Trypanosoma cruzi antigen*. IEEE Trans Biomed Eng, 2011. **58**(3): p. 814-7.
307. Angheben, A., et al., *Rapid immunochromatographic tests for the diagnosis of chronic Chagas disease in at-risk populations: A systematic review and meta-analysis*. PLoS Negl Trop Dis, 2019. **13**(5): p. e0007271.
308. Suescún-Carrero, S.H., et al., *Sensitivity and Specificity of two rapid tests for the diagnosis of infection by Trypanosoma cruzi in a Colombian population*. PLoS Negl Trop Dis, 2021. **15**(6): p. e0009483.
309. Ferrer, E., *Dra. María Dora Feliciangeli de Piñero (1940-2017), ejemplo de perseverancia*. Bol Malariol Salud Ambient, 2017. **LVII**(2): p. 84-92.
310. Feliciangeli, D., *La Organización Panamericana de la Salud (OPS) promueve el uso de las Guías de la Red EQUATOR para Autores, Árbitros y Editores*. Bol Malariol Salud Ambient, 2014. **LIV**: p. 118-119.
311. Noya, B.A.d., et al., *Description of an oral Chagas disease outbreak in Venezuela, including a vertically transmitted case*. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, 2017. **112**(8): p. 569-571.
312. Carbonell, L.M., *Nidos leismánicos en corazones con miocarditis y xenodiagnóstico positivo. Descripción de las lesiones anatomopatológicas encontradas*. . Rev Policlin Caracas. XVIII.107-109:87-85, 1949. **XVIII**(107-109): p. 87-85.
313. Suarez, C., *El Dr. Luis Manuel Carbonell Parra, co-fundador del primer Instituto de Anatomía patológica "Dr. José Antonio O'Daly" y del primer posgrado de esta especialidad en Venezuela*. Gac Méd Caracas, 2016. **124**(1): p. 35-49.

314. Suárez J.A, P.J., Nava Rhode JR, Valero JA, Gil Yépez C, *Estudio anatomopatológico de 210 casos de miocardiopatías en Venezuela.* . Act Méd Ven 1968. **6**: p. 331-338.
315. Mota JD, S.C., García Tamayo J, *Biopsia endomiocárdica en miocarditis Chagásica e inespecífica.* . Gac Méd Caracas, 1998. **106**: p. 358-268.
316. Vessuri, H., *Ciencia, política e historia de la ciencia contemporánea en Venezuela.* Rev. Venez. de Econ. y Ciencias Sociales,, 2005. **11**(1): p. 65-87.
317. Roche, M., *Perfil de la Ciencia en Venezuela.* 1995, Caracas: Fundación Polar.
318. Vessuri, H., *A 'House for Solomon' in the Caribbean: The Venezuelan Institute of Scientific Research.* Sci Tech Soc, 1997. **2**(1): p. 41.
319. Carbonell, L.M. and R.J. Apitz, *Histochemical study of a pigment in the digestive tube of Ascaris lumbricoides.* Exp Parasitol, 1959. **8**: p. 591-5.
320. Kanetsuna, F. and L.M. Carbonell, *Enzymes in glycolysis and the citric acid cycle in the yeast and mycelial forms of Paracoccidioides brasiliensis.* J Bacteriol, 1966. **92**(5): p. 1315-20.
321. San-Blas, G., et al., *Paracoccidioidomycosis.* J Med Vet Mycol, 1992. **30 Suppl 1**: p. 59-71.
322. Sánchez-Delgado, R.A., et al., *Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical diseases. 1. Enhancement of the efficacy of clotrimazole against Trypanosoma cruzi by complexation to ruthenium in RuCl₂(clotrimazole)₂.* J Med Chem, 1993. **36**(14): p. 2041-3.
323. Urbina, J.A., et al., *Inhibition of phosphatidylcholine biosynthesis and cell proliferation in Trypanosoma cruzi by ajoene, an antiplatelet compound isolated from garlic.* Biochem Pharmacol, 1993. **45**(12): p. 2381-7.

324. Vivas, J., J.A. Urbina, and W. de Souza, *Ultrastructural alterations in Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi induced by Delta(24(25)) sterol methyl transferase inhibitors and their combinations with ketoconazole*. Int J Antimicrob Agents, 1997. **8**(1): p. 1-6.
325. Veiga-Santos, P., et al., *SQ109, a new drug lead for Chagas disease*. Antimicrob Agents Chemother, 2015. **59**(4): p. 1950-61.
326. Freitas, Y., *El IVIC en cuatro momentos, en La Ciencia en Venezuela: pasado, presente y futuro*. Cuadernos LAGOVEN. 1992, Caracas: Editorial Arte.
327. Apitz-Castro, R., Whelan, W, *Karl Gaede (1913-1980)*. Trends Biochem Sci, 1980.
328. Camejo, G., H. Acquatella, and F. Lalaguna, *The interaction of low density lipoproteins with arterial proteoglycans. An additional risk factor?* Atherosclerosis, 1980. **36**(1): p. 55-65.
329. Avila, J.L., et al., *Antibodies to laminin in Trypanosoma rangeli-infected subjects*. Parasitol Res, 1987. **73**(2): p. 178-9.
330. Romano, E., et al., *Overview of some biomedical research projects in tropical medicine conducted at the Instituto Venezolano de Investigaciones Cientificas*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2000. **95 Suppl 1**: p. 33-40.
331. Alonso, G., P. Guevara, and J.L. Ramirez, *Trypanosomatidae codon usage and GC distribution*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 1992. **87**(4): p. 517-23.
332. González, N., et al., *Identification and detection of Trypanosoma cruzi by using a DNA amplification fingerprint obtained from the ribosomal intergenic spacer*. J Clin Microbiol, 1994. **32**(1): p. 153-8.

333. Benaim, G., et al., *Intracellular calcium homeostasis in Leishmania mexicana. Identification and characterization of a plasma membrane calmodulin-dependent Ca(2+)-ATPase*. Biol Res, 1993. **26**(1-2): p. 141-50.
334. Larralde, G., J. Vivas, and J.A. Urbina, *Concentration and time dependence of the effects of ketoconazole on growth and sterol synthesis by Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi epimastigotes*. Acta Cient Venez, 1988. **39**(2): p. 140-6.
335. Urbina, J.A., et al., *Antiproliferative synergism of the allylamine SF 86-327 and ketoconazole on epimastigotes and amastigotes of Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*. Antimicrob Agents Chemother, 1988. **32**(8): p. 1237-42.
336. Rangel-Aldao, R., *Apostillas a la Historia del Biomed*. Bitácora-e, 2010(2): p. 3-13.
337. Rangel-Aldao, R., *Rafael Rangel: La esencia multidimensional de un científico, 1901-1909*, in *Colección Razetti*. . Caracas: Editorial Ateproca; 2020.p.375-449., U.M.H. Briceño-Iragorry L, Editores., Editor. 2020, Editorial Ateproca: Caracas. p. 375-449.
338. Charles, O., *Reconstrucción socio-histórica de un núcleo de ciencia en la periferia (1981-2000)*. Bitácora-e, 2010(1): p. 31-45.
339. Vincenti-Gonzalez, M.F., et al., *Spatial Analysis of Dengue Seroprevalence and Modeling of Transmission Risk Factors in a Dengue Hyperendemic City of Venezuela*. PLoS Negl Trop Dis, 2017. **11**(1): p. e0005317.
340. Koishi, A.C., et al., *Development and evaluation of a novel high-throughput image-based fluorescent neutralization test for detection of Zika virus infection*. PLoS Negl Trop Dis, 2018. **12**(3): p. e0006342.

341. Bosch, I., et al., *West Nile virus, Venezuela*. Emerg Infect Dis, 2007. **13**(4): p. 651-3.
342. Franceschi, F., *Back to the future: the ribosome as an antibiotic target*. Future Microbiol, 2007. **2**(6): p. 571-4.
343. Bashan, A., et al., *High-resolution structures of ribosomal subunits: initiation, inhibition, and conformational variability*. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2001. **66**: p. 43-56.
344. Gonzatti M.I., G.-B.B., Aso P.M., Reyna-Bello A. , *Trypanosoma (Duttonella) vivax and Typanosomosis in Latin America: Secadera/Huequera/Cacho Hueco*. , in *Trypanosomes and Trypanosomiasis.*, R.M.e. Magez S., Editor. 2014, Springer,; Vienna.
345. Calabokis, M., et al., *Protein kinase CK1 from Trypanosoma cruzi*. J Protein Chem, 2003. **22**(6): p. 591-9.
346. Henriquez, D.A., et al., *Mechanisms of protein degradation in Trypanosoma cruzi*. Biol Res, 1993. **26**(1-2): p. 151-7.
347. Piras, R., M.M. Piras, and D. Henriquez, *The effect of inhibitors of macromolecular biosynthesis on the in vitro infectivity and morphology of Trypanosoma cruzi trypomastigotes*. Mol Biochem Parasitol, 1982. **6**(2): p. 83-92.
348. Calabokis, M., et al., *Biochemical and enzymatic characterization of a partially purified casein kinase-1 like activity from Trypanosoma cruzi*. Parasitol Int, 2002. **51**(1): p. 25-39.
349. Gonzalez-Pino, M.J., R. Rangel-Aldao, and T.C. Slezynger, *Cloning and sequence analysis of a Trypanosoma cruzi alpha-tubulin cDNA*. Biol Res, 1997. **30**(4): p. 161-6.

350. Rangel-Aldao, R., *Ibero-American meeting on molecular aspects of Chagas' Disease and leishmaniasis*. Biol Res, 1993. **26**(1-2): p. 1-2.
351. Rangel-Aldao, R., *El Centro Tecnológico Polar: Investigación e Innovación al Servicio del Consumidor*, ed. L. Mendoza, Bravo, A., Lozada, J., Sánchez, E., Almada, T. 2019, Caracas: Empresas Polar.
352. Lander, N. and M.A. Chiurillo, *State-of-the-art CRISPR/Cas9 Technology for Genome Editing in Trypanosomatids*. The Journal of eukaryotic microbiology, 2019. **66**(6): p. 981-991.
353. Benaim, G., et al., *Disruption of Intracellular Calcium Homeostasis as a Therapeutic Target Against Trypanosoma cruzi*. Front Cell Infect Microbiol, 2020. **10**: p. 46.
354. Garcia-Marchan, Y., et al., *Trypanosoma cruzi calmodulin: cloning, expression and characterization*. Exp Parasitol, 2009. **123**(4): p. 326-33.
355. Novoa, M.L., et al., *Synthesis and biological evaluation of (-)-13,14-dihydroxy-8,11,13-podocarpatrien-7-one and derivatives from (+)-manool*. Nat Prod Res, 2015. **29**(3): p. 207-12.
356. Roche, M., *Avenidas para la investigación Práctica*, in *Peffil de la Ciencia en Venezuela*, M. Roche, Editor. 1995, Fundación Polar: Caracas. p. 147-186.
357. Pujol, F.H., et al., *A double sandwich monoclonal enzyme immunoassay for detection of hepatitis B surface antigen*. J Immunoassay, 1993. **14**(1-2): p. 21-31.
358. Ortega, J.T., et al., *Mutations in the SARS-CoV-2 spike protein modulate the virus affinity to the human ACE2 receptor, an in silico analysis*. Excli j, 2021. **20**: p. 585-600.

359. H, A., *El Centro de Investigaciones "Dr. José Francisco Torrealba"*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1985. **18**(4): p. 213-214.
360. H, A., *Estudio epidemiológico, clínico y electrocardiográfico: Estudios latinoamericanos. Venezuela.*, in *Enfermedad de Chagas. Mosby-Doyma.*, M.J.e. En Storino R, Editor. 1994, Mosby-Doyma: Buenos Aires. p. 605-608.
361. Cataliotti F, A.H., *Comparación de mortalidad durante seguimiento por 5 años en sujetos con enfermedad de Chagas crónica con y sin tratamiento de benznidazol.*. Rev. Patol. Trop., 1998. **27**(Suppl): p. 29-31.
362. Acquatella, H., *Discurso de Recepción del Dr. Harry Acquatella a la Academia Nacional de Medicina.* Gac Méd Caracas, 2003. **111**(2): p. 161-165.
363. Avila Bello, J.L., *Imágen y huella de Jacinto Convit* 1996, Caracas: Intevep.
364. Avila, J.L., *[The National Institute for Dermatology in Venezuela, 1971-1985]*. Quipu, 1992. **8**(2): p. 135-70.
365. Avila, J.L., et al., *Specific inhibitory effect of 3-deazaneplanocin A against several Leishmania mexicana and L. braziliensis strains.* Am J Trop Med Hyg, 1997. **57**(4): p. 407-12.
366. Convit, J., et al., *Elimination of Mycobacterium leprae subsequent to local in vivo activation of macrophages in lepromatous leprosy by other mycobacteria.* Clin Exp Immunol, 1974. **17**(2): p. 261-5.
367. Mosca, W. and L. Briceño, *Cell mediated immune response in patients with Chagas. Correlation with the presence of Chagasic cardiomyopathy.* Biol Res, 1993. **26**(1-2): p. 225-31.
368. Tapia, F.J., et al., *The cutaneous lesion in American leishmaniasis: leukocyte subsets, cellular interaction and cytokine production.* Biol Res, 1993. **26**(1-2): p. 239-47.

369. Castés, M. and F.J. Tapia, [*Immunopathology of American tegumentary leishmaniasis*]. Acta Cient Venez, 1998. **49**(1): p. 42-56.
370. Di Prisco, M.C. and M. Pérez, *Surface IgE and phagocytic activity of eosinophils from patients with American cutaneous leishmaniasis: relation to cell density*. J Investig Allergol Clin Immunol, 1991. **1**(4): p. 253-9.
371. Yahr, M.G., et al., *Scarlet fever induced remission of widespread recalcitrant psoriasis*. Int J Dermatol, 1989. **28**(2): p. 142.
372. Bretaña, A., et al., *American Leishmania spp. and Trypanosoma cruzi: galactosyl alpha(1-3) galactose epitope localization by colloidal gold immunocytochemistry and lectin cytochemistry*. Exp Parasitol, 1992. **74**(1): p. 27-37.
373. Watts, G., *Jacinto Convit Garcia*. The Lancet, 2014. **383**(9935): p. 2120.
374. Piras, M.M., D. Henriquez, and R. Piras, *The effect of fetuin and other sialoglycoproteins on the in vitro penetration of Trypanosoma cruzi trypomastigotes into fibroblastic cells*. Mol Biochem Parasitol, 1987. **22**(2-3): p. 135-43.
375. Segovia, M., et al., *Molecular epidemiologic source tracking of orally transmitted Chagas disease, Venezuela*. Emerg Infect Dis, 2013. **19**(7): p. 1098-101.
376. Rodríguez-Angulo, H., et al., *Induction of chagasic-like arrhythmias in the isolated beating hearts of healthy rats perfused with Trypanosoma cruzi-conditioned medium*. Braz J Med Biol Res, 2013. **46**(1): p. 58-64.
377. Rodríguez-Angulo, H.O., et al., *Evidence of reversible bradycardia and arrhythmias caused by immunogenic proteins secreted by T. cruzi in isolated rat hearts*. PLoS Negl Trop Dis, 2015. **9**(2): p. e0003512.

378. D'Angelo-Mendoza, E., et al., [*Patients suffering dilated chagasic cardiopathy or non chagasic cardiopathy show an increased levels of tumor necrosis factor alpha*]. Invest Clin, 2005. **46**(3): p. 229-40.
379. López, L., et al., [*C-reactive protein and interleukin-6 serum levels increase as Chagas disease progresses towards cardiac failure*]. Rev Esp Cardiol, 2006. **59**(1): p. 50-6.
380. Bonfante-Cabarcas, R., et al., [*Seroprevalence for Trypanosoma cruzi infection and associated factors in an endemic area of Venezuela*]. Cad Saude Publica, 2011. **27**(10): p. 1917-29.
381. Pascuzzo-Lima, C., J.C. Mendible, and R.A. Bonfante-Cabarcas, *Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and progression of Chagas' cardiomyopathy*. Rev Esp Cardiol, 2009. **62**(3): p. 320-2.
382. Santeliz, S., et al., *Dipyridamole potentiated the trypanocidal effect of nifurtimox and improved the cardiac function in NMRI mice with acute chagasic myocarditis*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2017. **112**(9): p. 596-608.
383. Contreras, V.T., W. Araque, and V.S. Delgado, *Trypanosoma cruzi: metacyclogenesis in vitro--I. Changes in the properties of metacyclic trypomastigotes maintained in the laboratory by different methods*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 1994. **89**(2): p. 253-9.
384. Contreras, V.T., et al., *Early and late molecular and morphologic changes that occur during the in vitro transformation of Trypanosoma cruzi metacyclic trypomastigotes to amastigotes*. Biol Res, 2002. **35**(1): p. 47-58.
385. Navarro, M.C., et al., *Morphological comparison of axenic amastigogenesis of trypomastigotes and metacyclic forms of Trypanosoma cruzi*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2003. **98**(1): p. 83-91.

386. Contreras, V.T., A.R. De Lima, and G. Zorrilla, *Trypanosoma cruzi: maintenance in culture modify gene and antigenic expression of metacyclic trypomastigotes*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 1998. **93**(6): p. 753-60.
387. De Lima, A.R., et al., *Growth arrest and morphological changes triggered by emodin on Trypanosoma cruzi epimastigotes cultivated in axenic medium*. Biochimie, 2017. **142**: p. 31-40.
388. García-Jordán, N., et al., *[Seroprevalence of Trypanosoma cruzi infection in the rural population of Sucre State, Venezuela]*. Cad Saude Publica, 2017. **33**(10): p. e00050216.
389. Zabala, N.D.C., et al., *Trypanosoma cruzi infection in puerperal women and their neonates at Barcelona, Anzoategui State, Venezuela*. Biomedica, 2019. **39**(4): p. 769-784.
390. Morocoima, A., et al., *[Triatominae in Palm Trees and Their Natural Infection by Trypanosoma cruzi in Regions of Eastern Venezuela]*. Rev Peru Med Exp Salud Publica, 2018. **35**(4): p. 563-572.
391. Avila, J.L., et al., *Antibodies to basement membrane protein nidogen in Chagas' disease and American cutaneous leishmaniasis*. J Clin Microbiol, 1986. **24**(5): p. 775-8.
392. Avila, J.L., M. Rojas, and L. García, *Persistence of elevated levels of galactosyl-alpha(1-3)galactose antibodies in sera from patients cured of visceral leishmaniasis*. J Clin Microbiol, 1988. **26**(9): p. 1842-7.
393. Davila, D.F., *Sympathetic nervous system activation in chagasic patients with congestive heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(9): p. 1723-4; author reply 1724.

394. Rangel-Aldao, R., G. Tovar, and M. Ledezma de Ruiz, *The cAMP receptor protein of Trypanosoma cruzi*. J Biol Chem, 1983. **258**(11): p. 6979-83.
395. Avila, J.L., M. Rojas, and A. Acosta, *Glycoinositol phospholipids from American Leishmania and Trypanosoma spp: partial characterization of the glycan cores and the human humoral immune response to them*. J Clin Microbiol, 1991. **29**(10): p. 2305-12.
396. Fitzpatrick, S., et al., *Molecular genetics reveal that silvatic Rhodnius prolixus do colonise rural houses*. PLoS Negl Trop Dis, 2008. **2**(4): p. e210.
397. Garcia-Saldivia, M., et al., *Metalloproteinases 2 and 9 in different stages of chronic Chagas disease*. Int J Cardiol, 2015. **179**: p. 79-81.
398. Télles, S., et al., *Trypanosoma cruzi and human ubiquitin are immunologically distinct proteins despite only three amino acid difference in their primary sequence*. FEMS Immunol Med Microbiol, 1999. **24**(2): p. 123-30.
399. Besuchio, S.A., et al., *Trypanosoma cruzi loop-mediated isothermal amplification (Trypanosoma cruzi Loopamp) kit for detection of congenital, acute and Chagas disease reactivation*. PLoS Negl Trop Dis, 2020. **14**(8): p. e0008402.
400. Mijares, A., et al., *Increases in [IP3]i aggravates diastolic [Ca²⁺] and contractile dysfunction in Chagas' human cardiomyocytes*. PLoS Negl Trop Dis, 2020. **14**(4): p. e0008162.
401. Liendo, A., K. Lazard, and J.A. Urbina, *In-vitro antiproliferative effects and mechanism of action of the bis-triazole D0870 and its S(-) enantiomer against Trypanosoma cruzi*. J Antimicrob Chemother, 1998. **41**(2): p. 197-205.

402. Urbina, J.A., et al., *In vitro and in vivo activities of ravuconazole on Trypanosoma cruzi, the causative agent of Chagas disease*. Int J Antimicrob Agents, 2003. **21**(1): p. 27-38.
403. Lira, R., et al., *Mechanism of action of anti-proliferative lysophospholipid analogues against the protozoan parasite Trypanosoma cruzi: potentiation of in vitro activity by the sterol biosynthesis inhibitor ketoconazole*. J Antimicrob Chemother, 2001. **47**(5): p. 537-46.
404. Molina, J., et al., *In vivo activity of the bis-triazole D0870 against drug-susceptible and drug-resistant strains of the protozoan parasite Trypanosoma cruzi*. J Antimicrob Chemother, 2000. **46**(1): p. 137-40.
405. Añez, N., *Early invasion of Trypanosoma rangeli into the haemolymph of Rhodnius prolixus*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1980. **74**(3): p. 422-3.
406. Rabinovich, J.E., J.A. Leal, and D. Feliciangeli de Piñero, *Domiciliary biting frequency and blood ingestion of the Chagas's disease vector Rhodnius prolixus Ståhl (Hemiptera: Reduviidae), in Venezuela*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1979. **73**(3): p. 272-83.
407. Silva-Dos-Santos, D., et al., *Unraveling Chagas disease transmission through the oral route: Gateways to Trypanosoma cruzi infection and target tissues*. PLoS Negl Trop Dis, 2017. **11**(4): p. e0005507.
408. Tarleton, R.L., et al., *Chagas disease and the london declaration on neglected tropical diseases*. PLoS Negl Trop Dis, 2014. **8**(10): p. e3219.
409. Cordero, E.M., et al., *Expression of GP82 and GP90 surface glycoprotein genes of Trypanosoma cruzi during in vivo metacyclogenesis in the insect vector Rhodnius prolixus*. Acta Trop, 2008. **105**(1): p. 87-91.

410. Herrera-Martínez, A.D. and A.J. Rodríguez-Morales, *Trends in the seroprevalence of antibodies against Trypanosoma cruzi among blood donors in a Western Hospital of Venezuela, 2004-2008*. Acta Trop, 2010. **116**(1): p. 115-7.
411. Añez, N. and G. Crisante, *The tissue specific tropism in Trypanosoma cruzi. Is it true?* Acta Trop, 2021. **213**: p. 105736.
412. Garcia-Saldivia, M., et al., *Left ventricular geometry and matrix metalloproteinases 2 and 9 in chronic Chagas heart disease*. Int J Cardiol, 2014. **176**(2): p. 565-6.
413. Odreman, R.O., et al., *Valsalva maneuver in chagasic patients with documented past medical history of acute chagasic myocarditis*. Int J Cardiol, 2004. **93**(2-3): p. 163-7.
414. Torres, S.H., et al., *Capillary damage in skeletal muscle in advanced Chagas' disease patients*. Parasitol Res, 2004. **93**(5): p. 364-8.
415. Herrera, L., et al., *Cornea as a tissue reservoir of Trypanosoma cruzi*. Parasitol Res, 2007. **100**(6): p. 1395-9.
416. Benaim, G. and A.E. Paniz Mondolfi, *The emerging role of amiodarone and dronedarone in Chagas disease*. Nat Rev Cardiol, 2012. **9**(10): p. 605-9.
417. Noya, B.A., et al., *The performance of laboratory tests in the management of a large outbreak of orally transmitted Chagas disease*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2012. **107**(7): p. 893-8.
418. Noya, B.A., et al., *Description of an oral Chagas disease outbreak in Venezuela, including a vertically transmitted case*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2017. **112**(8): p. 569-571.

419. Acquatella, H., [*Stress echocardiography in Latin America. A review of 5 years (1997-2002)*]. Rev Esp Cardiol, 2003. **56 Suppl 1**: p. 21-8.
420. Dávila, D.F., et al., *Effects of metoprolol in chagasic patients with severe congestive heart failure*. Int J Cardiol, 2002. **85**(2-3): p. 255-60.
421. Añez, N., G. Crisante, and P.J. Soriano, *Trypanosoma cruzi congenital transmission in wild bats*. Acta Trop, 2009. **109**(1): p. 78-80.
422. García-Jordán, N., et al., *Seroprevalence of Trypanosoma cruzi infection in the rural population of Sucre State, Venezuela*. Cad Saude Publica, 2017. **33**(10): p. e00050216-e00050216.
423. Dias, J.C., [*Chagas disease in a life story: unveiling the disease, changing the world. Interview with João Carlos Pinto Dias. Interview by Roberto Briceño-León*]. Cad Saude Publica, 2009. **25 Suppl 1**: p. S179-86.
424. Briceño-León, R., *Chagas disease and globalization of the Amazon*. Cad Saude Publica, 2007. **23 Suppl 1**: p. S33-40.
425. Bornmann, L., *Scientific peer review*. Ann Rev Informat SciTech, 2011. **45**(1): p. 197-245.
426. Csiszar, A., *Peer review: Troubled from the start*. Nature, 2016. **532**(7599): p. 306-8.
427. Gladwell, M., *Outliers: The Story of Success*. 2008, New York: Little Brown and Company.
428. Acquatella, H., Benítez, J, Cataliotti, F, Mendoza, I, Palacios, I, Condado, J.A., Suarez, Puigbó, J.J., *Avances recientes en miocardiopatía crónica chagásica: Mecanismos autoinmunes y de isquemia miocárdica, activación aguda de Chagas crónico, expectativas de sobrevida y procedimientos quirúrgicos*. Gac Méd Caracas, 2000. **108**(2): p. 169-174.

429. Hirsch, J.E., *An index to quantify an individual's scientific research output*. Proc Nat Acad Sci, 2005. **102**(46): p. 16569-16572.
430. Doja, A., et al., *The h-index in medical education: an analysis of medical education journal editorial boards*. BMC Med Educ, 2014. **14**: p. 251.
431. Ahmadpoor, M. and B.F. Jones, *Decoding team and individual impact in science and invention*. Proc Nat Acad Sci, 2019: p. 201812341.
432. Acquatella, H., et al., *M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study*. Circulation, 1980. **62**(4): p. 787-99.
433. Puigbo, J.J., et al., *Endomyocardial disease in South America--report on 23 cases in Venezuela*. Postgrad Med J, 1983. **59**(689): p. 162-9.
434. Torres, F.W., et al., *Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease*. Am Heart J, 1995. **129**(5): p. 995-1001.
435. Guerrero, L., et al., *[Ventricular mechanics and cardiac arrhythmias in patients with chagasic and primary dilated cardiomyopathy. Echo-electrocardiographic follow-up]*. Arq Bras Cardiol, 1991. **56**(6): p. 465-9.
436. Carrasco, H.A., et al., *Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease*. Int J Cardiol, 1994. **43**(1): p. 27-38.
437. Davila, D.F., et al., *Cardiac parasympathetic innervation in Chagas' heart disease*. Med Hypotheses, 1991. **35**(2): p. 80-4.
438. Davila, D.F., R.O. Rossell, and J.H. Donis, *Cardiac parasympathetic abnormalities: Cause or consequence of chagas heart disease?* Parasitol Today, 1989. **5**(10): p. 327-9.

439. Davila, D.F., J.H. Donis, and A. Torres, *Chagas' heart disease and neuropathy*. Am Heart J, 1992. **124**(6): p. 1665-6.
440. Davila, D.F., et al., *Cardiac autonomic control mechanisms in Chagas' heart disease. Therapeutic implications*. Med Hypotheses, 1993. **40**(1): p. 33-7.
441. Torres, A., et al., *Heart rate responses to intravenous serotonin in rats with acute chagasic myocarditis*. Braz J Med Biol Res, 1996. **29**(6): p. 817-22.
442. Avila, J.L. and M. Rojas, *A galactosyl(alpha 1-3)mannose epitope on phospholipids of Leishmania mexicana and L. braziliensis is recognized by trypanosomatid-infected human sera*. J Clin Microbiol, 1990. **28**(7): p. 1530-7.
443. Avila, J.L. and M. Rojas, *Elevated cerebroside antibody levels in human visceral and cutaneous leishmaniasis, Trypanosoma rangeli infection, and chronic Chagas' disease*. Am J Trop Med Hyg, 1990. **43**(1): p. 52-60.
444. Avila, J.L., M. Rojas, and G. Velazquez-Avila, *Characterization of a natural human antibody with anti-galactosyl(alpha 1-2)galactose specificity that is present at high titers in chronic Trypanosoma cruzi infection*. Am J Trop Med Hyg, 1992. **47**(4): p. 413-21.
445. Kierszenbaum, F., *Chagas' disease and the autoimmunity hypothesis*. Clin Microbiol Rev, 1999. **12**(2): p. 210-23.
446. De Bona, E., et al., *Autoimmunity in Chronic Chagas Disease: A Road of Multiple Pathways to Cardiomyopathy?* Front Immunol, 2018. **9**: p. 1842.
447. Błyszczuk, P., *Myocarditis in Humans and in Experimental Animal Models*. Front Cardiovasc Med, 2019. **6**: p. 64.
448. O'Daly, J.A., et al., *Comparison of chagasic and non-chagasic myocardopathies by ELISA and immunoblotting with antigens of Trypanosoma cruzi and Trypanosoma rangeli*. Acta Trop, 1994. **56**(4): p. 265-87.

449. Serrano, L.E. and J.A. O'Daly, *Protein fraction from Trypanosoma cruzi infected spleen cell supernatants with immunosuppressive activity in vitro*. Int J Parasitol, 1987. **17**(3): p. 851-61.
450. Urbina, J.A., et al., *Antiproliferative effects of delta 24(25) sterol methyl transferase inhibitors on Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi: in vitro and in vivo studies*. Chemotherapy, 1996. **42**(4): p. 294-307.
451. Rossi, I.V., et al., *Extracellular Vesicles during TriTryps infection: Complexity and future challenges*. Mol Immunol, 2021. **132**: p. 172-183.
452. Velasco, A. and C.A. Morillo, *Chagas heart disease: A contemporary review*. J Nucl Cardiol, 2020. **27**(2): p. 445-451.
453. Vieira, J.L., et al., *Chagas Cardiomyopathy in Latin America Review*. Curr Cardiol Rep, 2019. **21**(2): p. 8-8.
454. Echavarría, N.G., et al., *Chagas Disease: Chronic Chagas Cardiomyopathy*. Curr Probl Cardiol, 2019: p. 100507.
455. Macedo, A.M., et al., *Trypanosoma cruzi: genetic structure of populations and relevance of genetic variability to the pathogenesis of chagas disease*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2004. **99**(1): p. 1-12.
456. van Niel, G., G. D'Angelo, and G. Raposo, *Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles*. Nature Rev Mol Cell Biol, 2018. **19**(4): p. 213-228.
457. da Silveira, J.F., P.A. Abrahamsohn, and W. Colli, *Plasma membrane vesicles isolated from epimastigote forms of Trypanosoma cruzi*. Biochim Biophys Acta, 1979. **550**(2): p. 222-32.
458. Ouaisi, A., et al., *Cloning and sequencing of a 24-kDa Trypanosoma cruzi specific antigen released in association with membrane vesicles and defined by a monoclonal antibody*. Biol Cell, 1992. **75**(1): p. 11-7.

459. Forrest, D.M., et al., *Proteomic analysis of exosomes derived from procyclic and metacyclic-like cultured Leishmania infantum chagasi*. J Proteomics, 2020. **227**: p. 103902.
460. Gonçalves, M.F., et al., *Trypanosoma cruzi: shedding of surface antigens as membrane vesicles*. Exp Parasitol, 1991. **72**(1): p. 43-53.
461. de Pablos Torró, L.M., L. Retana Moreira, and A. Osuna, *Extracellular Vesicles in Chagas Disease: A New Passenger for an Old Disease*. Front Microbiol, 2018. **9**: p. 1190.
462. Trocoli Torrecilhas, A.C., et al., *Trypanosoma cruzi: parasite shed vesicles increase heart parasitism and generate an intense inflammatory response*. Microb Infect, 2009. **11**(1): p. 29-39.
463. Salassa, B.N., et al., *Endocytic Rabs Are Recruited to the Trypanosoma cruzi Parasitophorous Vacuole and Contribute to the Process of Infection in Non-professional Phagocytic Cells*. Front Cell Infect Microbiol, 2020. **10**: p. 536985.
464. Piras, M.M., et al., *Changes in morphology and infectivity of cell culture-derived trypomastigotes of Trypanosoma cruzi*. Mol Biochem Parasitol, 1982. **6**(2): p. 67-81.
465. Buscaglia, C.A., et al., *Trypanosoma cruzi surface mucins: host-dependent coat diversity*. Nat Rev Microbiol, 2006. **4**(3): p. 229-36.
466. Pérez-Mazliah, D., A.I. Ward, and M.D. Lewis, *Host-parasite dynamics in Chagas disease from systemic to hyper-local scales*. Parasite Immunol, 2021. **43**(2): p. e12786.
467. Giorgi, M.E. and R.M. Lederkremer, *The Glycan Structure of T. cruzi mucins Depends on the Host. Insights on the Chameleonic Galactose*. Molecules, 2020. **25**(17).

468. Fernandes, M.C. and N.W. Andrews, *Host cell invasion by Trypanosoma cruzi: a unique strategy that promotes persistence*. FEMS Microbiol Rev, 2012. **36**(3): p. 734-47.
469. Andrews, N.W. and M. Corrotte, *Plasma membrane repair*. Curr Biol, 2018. **28**(8): p. R392-R397.
470. Ferri, G. and M.M. Edreira, *All Roads Lead to Cytosol: Trypanosoma cruzi Multi-Strategic Approach to Invasion*. Front Cell Infect Microbiol, 2021. **11**: p. 634793.
471. Rodríguez-Bejarano, O.H., C. Avendaño, and M.A. Patarroyo, *Mechanisms Associated with Trypanosoma cruzi Host Target Cell Adhesion, Recognition and Internalization*. Life (Basel), 2021. **11**(6).
472. Lubic, S.P., et al., *Antiarrhythmic agent amiodarone possesses calcium channel blocker properties*. J Cardiovasc Pharmacol, 1994. **24**(5): p. 707-14.
473. Hamedí, A., et al., *In vitro metacyclogenesis of Trypanosoma cruzi induced by starvation correlates with a transient adenylyl cyclase stimulation as well as with a constitutive upregulation of adenylyl cyclase expression*. Mol Biochem Parasitol, 2015. **200**(1-2): p. 9-18.
474. De Lima, A.R., et al., *Cultivation of Trypanosoma cruzi epimastigotes in low glucose axenic media shifts its competence to differentiate at metacyclic trypomastigotes*. Exp Parasitol, 2008. **119**(3): p. 336-342.
475. Rangel-Aldao, R., et al., *Intracellular signaling transduction in the differentiation of Trypanosoma cruzi: role of cAMP*. Archivos de Biología y Medicina Experimentales 1988. **21**(3-4): p. 403-8.

476. Sternlieb, T., A.C. Schoijet, and G.D. Alonso, *Intracellular cyclic AMP levels modulate differential adaptive responses on epimastigotes and cell culture trypomastigotes of Trypanosoma cruzi*. Acta Trop, 2019. **202**: p. 105273.
477. Schoijet, A.C., T. Sternlieb, and G.D. Alonso, *Signal Transduction Pathways as Therapeutic Target for Chagas Disease*. Curr Med Chem, 2019.
478. Sternlieb, T., A.C. Schoijet, and G.D. Alonso, *Intracellular cyclic AMP levels modulate differential adaptive responses on epimastigotes and cell culture trypomastigotes of Trypanosoma cruzi*. Acta Trop, 2020. **202**: p. 105273.
479. Makin, L. and E. Gluenz, *cAMP signalling in trypanosomatids: role in pathogenesis and as a drug target*. Trends Parasitol, 2015. **31**(8): p. 373-9.
480. Huang, H., et al., *Molecular cloning and characterization of the protein kinase A regulatory subunit of Trypanosoma cruzi*. Mol Biochem Parasitol, 2006. **149**(2): p. 242-245.
481. Gonzatti, M.I., et al., *cAMP receptor protein from Trypanosoma cruzi: purification and cloning of a short sequence of the corresponding cDNA*. Biol Res, 1993. **26**(1-2): p. 257-65.
482. Huang, H., et al., *Molecular cloning and expression of the catalytic subunit of protein kinase A from Trypanosoma cruzi*. Int J Parasitol, 2002. **32**(9): p. 1107-15.
483. Bao, Y., et al., *Role of protein kinase A in Trypanosoma cruzi*. Infect Immun, 2008. **76**(10): p. 4757-63.
484. Huang, H., *Signal transduction in Trypanosoma cruzi*. Adv Parasitol, 2011. **75**: p. 325-44.

485. Egüez, K.E., et al., *Rapid diagnostic tests duo as alternative to conventional serological assays for conclusive Chagas disease diagnosis*. PLoS Negl Trop Dis, 2017. **11**(4): p. e0005501.
486. Castro-Sesquen, Y.E., et al., *Evaluation of 2 Lateral Flow Rapid Tests in the Diagnosis of Chagas Disease in the Washington Metropolitan Area*. Open Forum Infect Dis, 2021. **8**(4): p. ofab096.
487. Kessler, R.L., et al., *Trypanosoma cruzi response to sterol biosynthesis inhibitors: morphophysiological alterations leading to cell death*. PLoS One, 2013. **8**(1): p. e55497.
488. Dumoulin, P.C., et al., *Glutamine metabolism modulates azole susceptibility in Trypanosoma cruzi amastigotes*. Elife, 2020. **9**.
489. Sass, G., et al., *A Combination of Itraconazole and Amiodarone Is Highly Effective against Trypanosoma cruzi Infection of Human Stem Cell-Derived Cardiomyocytes*. Am J Trop Med Hyg, 2019. **101**(2): p. 383-391.
490. Francisco, A.F., et al., *Challenges in Chagas Disease Drug Development*. Molecules, 2020. **25**(12).
491. Franco-Paredes, C., et al., *A deadly feast: Elucidating the burden of orally acquired acute Chagas disease in Latin America - Public health and travel medicine importance*. Travel Med Infect Dis, 2020: p. 101565.
492. Guarner, J., *Chagas disease as example of a reemerging parasite*. Semin Diagn Pathol, 2019. **36**(3): p. 164-169.
493. Travi, B.L., *Considering Dogs as Complementary Targets of Chagas Disease Control*. Vector Borne Zoonotic Dis, 2019. **19**(2): p. 90-94.
494. Chao, C., J.L. Leone, and C.A. Vigliano, *Chagas disease: Historic perspective*. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020. **1866**(5): p. 165689.

495. Mills, R.M., *Chagas Disease: Epidemiology and Barriers to Treatment*. Am J Med, 2020. **133**(11): p. 1262-1265.
496. Rios, L.E., et al., *Immunity and vaccine development efforts against Trypanosoma cruzi*. Acta tropica, 2019. **200**: p. 105168-105168.
497. Ruiz Calderon, H., *La Investigación Científica en el Gobierno, La Universidad y el Sector Privado (1936-1958)*, in *Perfil de la Ciencia en Venezuela*, M. Roche, Editor. 1995, Fundación Polar: Caracas. p. 199-254.
498. Roche, M., *Rafael Rangel: ciencia, política en la Venezuela de principios de siglo*. Segunda Edición. 1978, Caracas: Monteavila Editores.
499. Pifano, F.R., et al., [*Chagas' disease*]. Rev Sanid Asist Soc, 1960. **25**: p. 57-60.
500. Avalos, I., "*Breve Historia de la Política Tecnológica Venezolana*". El Caso Venezuela: Una Ilusión de Armonía., ed. M. Naim. 1984, Caracas: Ediciones IESA.
501. Roche, M., *Algunos logros de la ciencia académica venezolana*, in *Perfil de la Ciencia en Venezuela*, M. Roche, Editor. 1995, Fundación Polar: Caracas. p. 277-298.
502. Vessuri, H., *La Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela*, in *Perfil de la Ciencia en Venezuela*, M. Roche, Editor. 1995, Fundación Polar: Caracas. p. 13-46.
503. De Laredo, E., *La Investigación Científica Básica en la Universidad Simón Bolívar*, in *Perfil de la Ciencia en Venezuela*, M. Roche, Editor. 1995, Fundación Polar: Caracas. p. 73-100.
504. Rodolfo de Gil, E., y Gil Arnao, F, *La Facultad de Ciencias en la Universidad de Los Andes*, in *Perfil de la Ciencia en Venezuela*, M. Roche, Editor. 1995, Fundación Polar: Caracas. p. 47-72.

505. Weky, L.B., *Educación superior y política en Venezuela. La historia de la Universidad de Oriente, 1958-1974*. Proc Histor, 2020. **37**: p. 42-62.
506. Rojas, R., *Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. Una historia de 50 años*. 2002: Universidad Centrooccidental Lisandro Alvarado.
507. Mercado, A., Avalos, I, Sanchez-Rose, I, Cervilla, MA, Lopez, MS, Vessuri, H., *Investigando en Venezuela. Capacidades de Ciencia, Tecnología e Innovación Para Superar la Crisis en Venezuela*, in *Informe elaborado en Octubre 2020*. 2020, International Development Research Center (IDRC) y el Global Development Network (GDN).
508. Condado, J.A., et al., *Five-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary iridium-192 radiation therapy*. Cardiovasc Radiat Med, 2002. **3**(2): p. 74-81.
509. Paniz-Mondolfi, A.E., et al., *American cutaneous leishmaniasis in infancy and childhood*. Int J Dermatol, 2017. **56**(12): p. 1328-1341.
510. Márquez, M.E., et al., *Detection of Trypanosoma cruzi by Polymerase Chain Reaction*. Methods Mol Biol, 2016. **1392**: p. 125-141.
511. De la Vega, I., *Del éxodo de competencias a su geolocalización y vinculación. El caso Venezuela*, C. Bifano, Bonalde, I., Editor. 2017, Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales de Venezuela: Caracas.
512. Bifano, C., Bonalde, Ismardo, *Planteamientos para una nueva visión de Ciencia, Tecnología y Educación Superior en Venezuela*. 2017, Caracas: Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales.
513. Rangel-Aldao, R., *La política científica y tecnológica de Venezuela (1999-2008)*. Bitácora-e 2008. **2**: p. 18-39.

514. Diez Elieth, F.Y., García-Pérez Mónica, Ordóñez Luis, Pineda José, Requena Jaime, and Romero Sully, *Venezuelan research community migration: impacts and public policy implications I*. 2020, BID/IDB: Washington.
515. Laya, D. and H. Vessuri, *The scientists of the IVIC in the evolution of science and technology policy during the Chávez administration in Venezuela*. Tapuya, 2019. **2**(1): p. 176-198.
516. Navarro, P., Safar, M.L., *Felix Pifano: la historia viviente de medicina tropical*. Gac Méd Caracas, 2003. **111**(2): p. 171-172.
517. Bruni Celli, B., *Discurso de bienvenida al Dr. Harry Acquatella en el Acto de Recepción a la Academia Nacional de Medicina*. Gac Méd Caracas, 2003. **111**(2): p. 166-170.
518. Puigbó JJ, *Juicio al trabajo de incorporación presentado por el Dr. Harry Acquatella. Estado actual de la enfermedad de Chagas en Venezuela y de su manejo terapéutico*. Gac Méd Caracas, 2011. **111**(2): p. 157-160.
519. Alarcon de Noya, B., Ruiz-Guevara, R., *Pregnancy as a risk factor to disease and the vertical transmission to the fetus, of a host of parasitic ailments*. CientMed, 2020. **1**(5): p. 1-16.
520. Sanchez-Martin, M.J., et al., *Could the Chagas disease elimination programme in Venezuela be compromised by reinvasion of houses by sylvatic *Rhodnius prolixus* bug populations?* Trop Med Int Health, 2006. **11**(10): p. 1585-93.